

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. -- N° 221

LE CUIVRE

DANS LES

MÉDICAMENTS GALÉNIQUES

(Travail du Laboratoire de Pharmacie)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
MENTION « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le Lundi 25 Juillet 1932

PAR

Jean-Sylvain-Victor-Charles HUGOT

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Né à BORDEAUX (Gironde), le 6 mars 1908.

Examineurs de la Thèse	{	MM. GOLSE, professeur.....	Président.
		DUPOUY, professeur.....	Juges.
		LABAT, professeur.....	
		VITTE, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 221

LE CUIVRE

DANS LES

MÉDICAMENTS GALÉNIQUES

(Travail du Laboratoire de Pharmacie)

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
MENTION « PHARMACIE »

présentée et soutenue publiquement le Lundi 25 Juillet 1932

PAR

Jean-Sylvain-Victor-Charles HUGOT

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Né à BORDEAUX (Gironde), le 6 mars 1908.

Examineurs de la Thèse

{	MM. GOLSE, professeur.....	Président.
	DUPOUY, professeur.....	{ Juges.
	LABAT, professeur.....	
	VITTE, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'UNIVERSITÉ
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, DENIGÈS, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale.....	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants.....	GRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.....	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques.....	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.....	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.....	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.....	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).

LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.....	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac.....	GOLSE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			
id.....			
Clinique dentaire.....			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

CHARLES HUGOT

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences.

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPOUY

*Professeur de Pharmacie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
de Bordeaux,
Chevalier de  Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MON-PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOLSE

*Pharmacien des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

LE CUIVRE

DANS LES

MÉDICAMENTS GALÉNIQUES

INTRODUCTION

La présence du cuivre a été constatée dans un certain nombre de produits galéniques. L'eau distillée officinale, le plus employé des dissolvants, dont la préparation comporte l'emploi d'un alambic en cuivre, renferme des doses de ce métal de l'ordre de quelques dixièmes de milligrammes, suffisantes pour entraîner des incompatibilités variées et la rendre impropre à certains usages.

Les méthodes préconisées et utilisées jusqu'ici pour déceler le cuivre sont souvent insuffisantes ou trop longues pour permettre d'effectuer une recherche facile et précise.

L'acide sulfhydrique est un réactif peu pratique, car il nécessite un appareillage spécial. L'ammoniaque permet un dosage colorimétrique simple. Guérithault [1] l'a utilisé pour la recherche de faibles quantités de cuivre dans les substances végétales.

Certaines réactions susceptibles d'être adaptées à des dosages rapides ont été indiquées récemment, en particulier la méthode préconisée par Maquenne et Demoussy [2], uti-

lisant le ferrocyanure de potassium additionné d'une solution chlorhydrique de sel de cuivre et de zinc. Il se forme un ferrocyanure mixte cuprozincique bleu et du ferrocyanure zincopotassique blanc; cette réaction est d'une grande sensibilité. On pourrait lui faire le reproche d'être assez délicate du fait que, même en l'absence de cuivre, le ferrocyanure tend à bleuir par une oxydation due à la formation du bleu de Prusse.

Un dosage comparatif du même genre peut s'effectuer en utilisant la réaction de Montéqui Diaz de Plaza [3] basée sur la formation d'un précipité coloré que donne le sulfate de zinc avec le mercuri-sulfocyanate de cuivre-II anhydre avec lequel il est isomorphe. La présence de traces de cuivre donne au précipité une coloration très stable nettement appréciable, et le procédé indiqué par l'auteur pour la recherche du cuivre peut, dans certaines conditions, conduire à une évaluation très satisfaisante.

Je n'indiquerai pas toutes les autres réactions du cuivre, qui sont très nombreuses. La plupart ne peuvent être utilisées que dans des conditions particulières. La solution alcaline de phénolphtaline, réactif utilisé depuis longtemps dans les recherches biologiques sous le nom de réactif de Kastle-Meyer pour caractériser des traces de sang, est influencée par la présence de traces de cuivre qui suffisent, ainsi que l'a signalé M. Labat [4], à transformer, comme les substances peroxydasiques, la phénolphtaline incolore en phénolphtaléine colorée.

Il en est de même d'un certain nombre de réactions du même genre, telles que celles fournies par la teinture de gaïac avec l'acide cyanhydrique ou l'eau oxygénée, la teinture de bois de campêche ou sa principale matière colorante l'hématoxyline, le pyramidon, la benzidine associée à l'eau oxygénée, etc.

D'autres réactions sont basées sur la formation d'un composé insoluble ou coloré.

J'ai utilisé une réaction indiquée par Spacu [5]. Elle repose

sur la formation dans une solution neutre de cuivre, traitée par quelques gouttes de pyridine et d'une solution de sulfocyanate alcalin, d'un précipité vert de sulfocyanate de cuivre-II dipyridine de formule : $(\text{SCN})^2 [\text{Cu} (\text{C}^5\text{H}^5\text{N})^2]$.

Ce précipité est encore visible dans une solution contenant 1 partie de cuivre pour 200.000 et même 300.000 parties d'eau. En agitant le mélange avec un peu de chloroforme, dans lequel le complexe se dissout et donne une coloration verte, des quantités de cuivre de l'ordre du centième de milligramme peuvent être rapidement évaluées : ainsi, 2 à 3 cc. de chloroforme prennent une coloration appréciable avec un centième de milligramme de cuivre transformé en complexe sulfocyanique. Cette réaction, déjà utilisée par Spacu [6] pour des dosages gravimétriques, a été adaptée par M. Golse [7] en vue d'un dosage volumétrique du cuivre. Il l'a adapté en particulier au cas de très petites concentrations de l'ordre du dixième de milligramme.

Cette méthode permet par sa précision de doser le cuivre dans de faibles prises d'essai. Cependant, dans bien des cas, en opérant sur des prises d'essai normales, l'analyse porte sur des quantités de cuivre qui mettent le chimiste dans l'obligation d'évaluer seulement des traces de ce métal.

Des doses trop faibles pour être appréciées par la méthode précédente peuvent être néanmoins évaluées colorimétriquement par l'intensité de la teinte prise par le chloroforme dissolvant le complexe.

Cette réaction donne une coloration faible, mais perceptible, avec un millième de milligramme de cuivre dans 1 cc. de solution et peut par suite permettre le dosage de petites quantités.

Dans des cas particuliers, notamment pour l'eau distillée et l'eau de laurier-cerise, j'ai utilisé la propriété que possède le cuivre sous forme d'acide cuprocyanhydrique de réduire l'acide molybdique et de donner lieu à la production de bleu de molybdène. Cette réaction a été mise au point par

M. Golse [8] en vue de l'évaluation de très petites quantités de cuivre.

*
* *

La première partie de ce travail comporte la recherche et le dosage de très petites quantités de cuivre contenues dans les médicaments galéniques et provenant de l'attaque des récipients et ustensiles métalliques utilisés pour les préparer.

J'ai eu en même temps à envisager le cas du cuivre contenu naturellement dans les drogues végétales et dans toutes les préparations qui renferment les principes extractifs de ces drogues : macérations aqueuse ou alcoolique, produits de lixiviation, extraits, sirops, etc.

J'ai également étudié les médicaments préparés par distillation, hydrolats et alcoolats, dans lesquels le cuivre ne peut évidemment provenir que des appareils distillatoires, mais dont la teneur peut être modifiée par la nature des principes volatils contenus dans ces médicaments.

La deuxième partie est relative :

1° Au rôle du cuivre dans les produits galéniques au point de vue de leurs conservation, altération, incompatibilités;

2° A l'étude de l'eau de laurier-cerise. Elle nous a conduit à des constatations importantes faisant l'objet d'un chapitre spécial.

CHAPITRE PREMIER.

METHODES ANALYTIQUES EMPLOYEES

Les méthodes utilisées dans ce travail ne portant, en principe, que sur de très petites quantités de cuivre, il est essentiel de se mettre à l'abri de toute introduction accidentelle de métal au cours des opérations analytiques.

Pour la préparation des réactifs et pour toutes les dilutions à effectuer, on ne devra se servir que d'eau distillée exempte de cuivre obtenue par redistillation de l'eau distillée ordinaire dans un appareil en Pyrex. On vérifiera la pureté des réactifs, en particulier au point de vue de la présence éventuelle de traces de cuivre.

Enfin on devra prescrire l'emploi de tout matériel de laboratoire en cuivre. En général, les substances organiques seront détruites par incinération, et c'est sur le résidu minéral que les opérations ultérieures seront effectuées. Les appareils de chauffage comportant des pièces en cuivre seront remplacés par des brûleurs en fonte.

Le cuivre peut être introduit dans la substance à calciner, non seulement sous forme de poussières et de vapeurs salines, mais plus régulièrement, d'après G. Bertrand [8], par suite de la formation d'un composé cuprifère volatil et instable, le cuivre carbonyle, qui se formerait aux dépens du gaz d'éclairage et du cuivre des brûleurs.

S'il importe de se mettre à l'abri des apports accidentels de cuivre, il n'est pas moins indispensable de se garantir

contre les pertes de cuivre susceptibles de survenir au cours du traitement des matières analysées. Elles peuvent résulter de l'élimination d'un peu de cuivre à l'état de produit volatil, soit qu'il se forme du chlorure de cuivre, dans le cas d'une substance traitée chargée de chlorures et portée à une température trop élevée, soit que, par suite d'une mauvaise combustion des matières organiques, de l'oxyde de carbone entraîne du cuivre sous forme de cuivre carbonyle.

En conséquence, l'incinération sera pratiquée à une température peu élevée, afin d'éviter la volatilisation des chlorures; en second lieu, la combustion du résidu charbonneux sera favorisée en versant sur le résidu de petites quantités d'acide azotique, afin de la rendre totale.

Les opérations d'incinération peuvent être évitées dans certains cas, en particulier pour les eaux distillées, qui se prêtent directement au dosage.

Méthodes utilisées.

I. — MICRODOSAGE VOLUMÉTRIQUE DU CUIVRE.

La méthode consiste à appliquer au cuivre amené au préalable sous forme de sel de cuivre-II les opérations ci-après :

a) Précipitation à l'état de sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine par additions successives de pyridine et d'une quantité connue de sulfocyanate alcalin.

b) Dissolution du complexe dans le chloroforme;

c) Détermination dans le liquide aqueux de la quantité du sulfocyanate alcalin en excès; de cette quantité, on déduit la dose de métal mise en expérience.

Technique. — Elle comporte deux opérations :

1° Séparation du cuivre sous forme de sulfure et transformation de celui-ci en chlorure;

2° Dosage volumétrique proprement dit.

1° *Séparation du cuivre.* — Supposons que le cuivre, sous forme de sel soluble, se trouve dans une solution aqueuse exempte de substances organiques.

Dans le cas de solutions très diluées ne renfermant que de très faibles doses de cuivre, la précipitation simultanée d'un autre sulfure insoluble, par exemple le sulfure de mercure, permet de rassembler et de recueillir aisément le sulfure de cuivre, qui se trouve entraîné par le précipité adjuvant. Au moyen de thiosulfate de sodium en milieu acide, on obtient un sulfure beaucoup moins oxydable que le sulfure, SCu , et ne risquant pas, comme ce dernier, de laisser repasser le cuivre en solution au cours des opérations de lavage.

La solution cuivrique, dont le volume peut atteindre 1 litre, est mesurée et introduite dans un ballon d'une contenance appropriée, puis additionnée de 2 cc. d'acide sulfurique et de 2 cc. d'une solution aqueuse de chlorure de mercure-II à 13 g. 55 par litre (20 mg. de mercure) pour un volume n'excédant pas 200 cc., de 5 cc. (50 mg. de mercure) pour un volume supérieur à 200 cc.

On porte à l'ébullition et l'on verse peu à peu 2 cc. 5 de solution au dixième de thiosulfate de sodium dans le premier cas, 5 cc. dans le second; le mercure et le cuivre passent rapidement sous forme de sulfures. On maintient l'ébullition pendant quinze minutes, pour permettre au précipité de s'agglomérer. Le liquide est aussitôt versé dans un vase à filtration chaude et l'on y joint les eaux de lavage nécessaires pour enlever complètement du ballon le précipité resté adhérent aux parois.

Sans attendre le refroidissement du liquide, on sépare le précipité sur un petit filtre sans pli. Après lavage, le filtre est séché, puis brûlé dans un creuset de porcelaine couvert. L'incinération ne laisse que du sulfure de cuivre-I. Celui-ci est traité, dans le creuset refroidi, par V gouttes d'acide azotique et autant d'acide chlorhydrique concentrés. On recouvre d'un verre de montre et on maintient à la température du bain-marie jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de

vapeurs nitreuses. Le verre de montre est alors lavé avec un peu d'acide chlorhydrique concentré, que l'on fait tomber dans le creuset. On évapore ensuite à siccité.

Repandre par 0 cc. 5 d'acide chlorhydrique pour éliminer l'acide azotique, qui fausserait le dosage iodométrique, et évapore de nouveau à sec. Le cuivre est alors à l'état de chlorure de cuivre-II.

2° *Dosage volumétrique.* — Ce dosage peut être réglé de façon à donner par lecture du nombre de centimètres cubes de liqueur titrée le poids, en dixième de milligramme, du cuivre contenu dans le résidu précédemment obtenu.

Avec des pipettes exactement jaugées, on verse dans le creuset 6 cc. d'une solution au un dixième d'acétate de sodium cristallisé et 6 cc. 1 d'eau distillée. On remue au moyen d'une petite baguette de verre pour bien dissoudre le chlorure de cuivre, puis on prélève exactement 10 cc. de liquide, pour les introduire dans une boule à décanter de 60 cc. de contenance environ.

On ajoute 1 cc. de pyridine, 5 cc. de solution de sulfocyanate de potassium à 5 grammes par litre (solution sensiblement N/20), 20 cc. de chloroforme, et l'on agite. Après séparation du mélange, on enlève le liquide chloroformique, coloré en vert par le sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine, et l'on achève l'extraction par deux épuisements successifs avec 10 cc. de chloroforme.

Le liquide aqueux restant dans la boule contient l'excès de sulfocyanate alcalin. On le fait écouler dans une capsule en verre ou en porcelaine de 200 cc. La boule est ensuite lavée à trois reprises avec 5 cc. d'eau distillée. Les eaux de lavage étant réunies dans la capsule, on fait évaporer le mélange jusqu'à siccité au bain-marie.

En vue d'un essai témoin, on évapore de même, dans une autre capsule, 5 cc. de la solution de sulfocyanate employée pour précipiter le cuivre, en présence de 5 cc. de solution d'acétate de sodium au dixième.

Pour doser le sulfocyanate contenu dans chaque capsule,

on opère de la manière suivante : chaque résidu est redissous dans 5 cc. d'eau distillée, puis additionné de 20 cc. de solution d'hypobromite de sodium à 1 cc. de brome par 200 cc. de formule suivante :

Brome	5 cc.
Lessive d'hydroxyde de sodium (de d = 1,32 — 1,36).	50 cc.
Iodure de potassium	1 gramme.
Eau distillée	q. s. p. 1 litre.

Après quinze minutes de contact, mettre dans les deux capsules 10 cc. de solution au 1/5 d'iodure de potassium, puis, après avoir mélangé 10 cc. d'acide chlorhydrique dilué au 1/5, chaque mélange est transvasé dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 cc. On y joint les eaux de lavage de la capsule. Verser en agitant 25 cc. de solution N/20 de thiosulfate de sodium. Enfin, ajouter au moyen d'une burette graduée la solution N/50 de thiosulfate en quantité exactement nécessaire pour faire disparaître l'iode en excès en ayant soin d'introduire, en fin d'opération, 1 cc. d'empois d'amidon récemment préparé. Soient N et n les volumes en centimètres cubes de solution N/50 de thiosulfate employés : le premier dans l'essai relatif au sulfocyanate non combiné au cuivre; le second dans l'essai témoin.

La dose de cuivre contenue dans la prise d'essai est égale à :

$$\frac{4}{10} \times (N - n) \text{ mg.}$$

Cette méthode peut être utilisée au dosage du cuivre dans les substances organiques après incinération de celles-ci. La reprise du résidu minéral par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique dilués fournit une solution qu'il suffit de traiter pour séparer, puis pour doser le cuivre, suivant les détails de la technique qui vient d'être exposée.

Elle permet la détermination de doses de cuivre de l'ordre de quelques dixièmes de milligrammes.

On peut, avec des prises d'essai moins importantes, arriver à une évaluation exacte du cuivre en procédant colorimétriquement.

II. — MICRODOSAGE COLORIMÉTRIQUE DU CUIVRE.

Lorsqu'il y a moins d'un dixième de milligramme de cuivre dans la prise d'essai, on peut faire l'essai colorimétrique suivant, qui utilise la solubilité du sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine dans le chloroforme. La solution cuivrique est amenée au volume de 50 cc. et introduite dans une boule à décanter avec 1 cc. de solution de sulfocyanate de potassium au cinquième. On verse exactement 5 cc. de chloroforme; on agite vigoureusement : le chloroforme chargé de complexe se colore en vert.

Dans une boule à décanter possédant un tube inférieur aussi identique que possible à celui de la première boule, on verse 50 cc. d'eau distillée exempte de cuivre (eau redistillée dans un appareil en Pyrex), 0 cc. 5 de pyridine, 1 cc. d'une solution de sulfocyanate de potassium au cinquième et très exactement 5 cc. de chloroforme.

On ajoute par fraction de demi-centimètre cube une solution de sulfate de cuivre dont 1 cc. renferme un centième de milligramme de cuivre (préparer en diluant au centième une solution à 3 g. 9259 par litre de sulfate de cuivre cristallisé), on agite vigoureusement après chaque addition et on examine le chloroforme lorsqu'il s'est bien rassemblé. On s'arrête lorsque les teintes des deux essais sont identiques. Du volume de solution cuivrique employé, on calcule la teneur en cuivre de la prise d'essai.

Cette méthode peut être utilisée pour le dosage du cuivre dans les substances végétales. On verse sur le résidu de l'incinération de l'acide chlorhydrique concentré en quantité suffisante pour recouvrir les cendres et on évapore à siccité au bain-marie.

Le résidu est repris par 10 cc. d'eau distillée et 0 cc. 5 de pyridine. Il y a, en général, production d'un précipité coloré en jaune-rougeâtre renfermant à l'hydroxyde de fer. On clarifie le mélange par centrifugation et on amène le liquide

clair ainsi que les eaux du lavage du dépôt au volume de 50 cc. Sur cette solution, on effectuera le dosage qui vient d'être décrit.

III. — RECHERCHE ET DOSAGE DE TRÈS PETITES QUANTITÉS DE CUIVRE AU MOYEN DES MOLYBDATES.

Ce procédé est basé :

1° Sur la propriété que possèdent les solutions de cyanures alcalins ou d'acide cyanhydrique de réduire les ions cuivriques, Cu-II, à l'état d'ions cuivreux, Cu-I, et de donner avec ces derniers, lorsqu'elles sont ajoutées en excès, des complexes solubles de formules :



2° Sur celle des composés de cuivre-I de réduire un grand nombre de réactifs oxydants, notamment les solutions acides de molybdates, qu'ils colorent intensément en bleu.

Toutefois, la solution de cyanure de potassium ne peut être utilisée, car elle fournit avec le réactif sulfo-azoto-molybdique une teinte jaune en raison de la silice que contient fréquemment à l'état d'impureté le cyanure de potassium.

Pour éviter cela, M. Golse préconise l'emploi d'une solution d'acide cyanhydrique préparée extemporanément en agitant énergiquement 10 grammes de grenaille d'étain avec la solution suivante :

Cyanure de mercure.....	2 gr. 50
Chlorure de sodium.....	2 gr. 50
Eau distillée.....	q. s. p. 50 cc.

Le liquide se trouble rapidement et abandonne un dépôt gris constitué par du mercure réduit et de l'hydroxyde d'étain.

Filtrer sur un filtre sans pli, en repassant les premières portions écoulées, afin d'obtenir un liquide parfaitement limpide. On s'assure d'ailleurs qu'aucune trace de mercure ou d'hydroxyde d'étain n'a été entraînée en ajoutant à un peu

de la solution filtrée quelques gouttes de réactif molybdique. Le mélange doit rester incolore.

Pour des doses de cuivre de l'ordre du millième de milligramme, on mélange 1 cc. de solution cuivrique successivement avec 0 cc. 5 de solution cyanhydrique, préparée comme je viens de l'indiquer, et avec 0 cc. 5 de réactif sulfo-azoto-molybdique. On obtient une coloration bleue, perceptible même avec un millième de milligramme de cuivre.

J'ai utilisé cette réaction pour déceler le cuivre dans l'eau distillée. Pour l'évaluer dans l'eau distillée de laurier-cerise, j'ai utilisé le procédé suivant applicable à des doses de cuivre de l'ordre du centième de milligramme.

On prépare la dilution :

Solution de SO_4Cu crist. à 3 g. 9259 par litre....	5 cc.
Eau distillée pure (exempte de cuivre).... q. s. p.	100 cc.

0 mg. 01 de cuivre se trouve contenu dans 0 cc. 2 de cette solution.

En vue d'établir une série d'étalons colorés, on choisit 11 tubes à essai de même diamètre et aussi peu colorés que possible. On les numérote respectivement 0, 1, 2, ... 9 et 10. Chacun reçoit la dose de cuivre indiquée par son numéro d'ordre, soit 0 cc. 2 de dilution pour le tube 1, 0 cc. 4 pour le tube 2, etc.; on ajoute ensuite dans les tubes la quantité d'eau nécessaire pour égaliser le volume à 5 cc. On mettra 5 cc. d'eau distillée dans le tube 0.

Ajouter 2 cc. de la solution cyanhydrique; agiter pour bien mélanger. Enfin mettre 2 cc. de réactif sulfo-azoto-molybdique et agiter à nouveau.

Les liquides contenus dans ces tubes, à l'exclusion du tube marqué 0, qui doit être incolore, présentent une teinte bleue d'intensité en rapport avec la dose de cuivre qu'ils contiennent.

Par comparaison avec ces étalons et en opérant d'une façon identique sur une solution cuivrique amenée au volume de 5 cc., on peut évaluer en centième de milligramme la dose de cuivre contenue dans la prise d'essai.

L'emploi d'étalons colorés préparés comme il vient d'être indiqué ne permet d'évaluation exacte que si les mélanges sont examinés très peu de temps après leur préparation, car leur teinte s'affaiblit rapidement.

Mais on peut réaliser des colorations bleues, identiques à celles que donne la réduction du réactif molybdique, par simple mélange des solutions suivantes :

- a) Solution aqueuse de rouge Congo à 0 g. 10 p. 100..... 2 cc. 6
- Eau distilléeq. s. p. 50 cc.
- b) Solution N/20 d'acide sulfurique.

En mélangeant 5 cc. de solution *a* avec 4 cc. de solution *b*, on a une teinte identique à celle que donnent 5 cc. d'une dilution renfermant 0 mg. 10 de cuivre avec 2 cc. de chacun des réactifs cyanhydrique et molybdique, mais, à l'encontre de celle du bleu de molybdène, la coloration ainsi obtenue est fixe.

0 cc. 5 de la solution *a* amenée au volume de 9 cc. par addition de solution *b* correspond à 0 mg. 01 de cuivre. Il suffit donc, pour préparer les étalons colorés, de mettre 0 cc. 5 de solution *a* dans le tube 1, 1 cc. dans le tube 2, 1 cc. 5 dans le tube 3, ..., 5 cc. dans le tube 10, puis d'ajouter le volume nécessaire de solution acide *b* pour avoir dans chaque tube 9 cc. du liquide.

Lorsqu'on dispose d'une gamme ainsi préparée, les liquides bleus fournis par actions successives des réactifs cyanhydrique et molybdique sur les dilutions de sel de cuivre à examiner sont immédiatement classés par rapport aux étalons.

CHAPITRE II .

TEINTURES, EXTRAITS ET SIROPS

I. — Teintures et extraits.

Dans les essais généraux des extraits, le Codex préconise une méthode grossière pour la recherche du cuivre : une lame de fer décapée, plongée dans une solution chlorhydrique d'extrait, ne doit pas se recouvrir d'un dépôt rouge.

Cette méthode de recherche est insuffisante pour des doses faibles et elle ne permet pas de déceler le cuivre qui se trouve dans tous les extraits. Ce n'est que par des procédés plus précis qu'il est possible de le mettre en évidence.

On ne peut négliger, bien entendu, le cuivre qui se trouve naturellement contenu dans la drogue qui a servi à la préparation de l'extrait : une partie de ce cuivre se dissout dans le liquide d'extraction et se retrouvera par conséquent dans l'extrait, indépendamment des quantités enlevées aux réipients et appareils métalliques utilisés pour la préparation de celui-ci.

On a constaté depuis longtemps l'existence du cuivre dans les plantes. Sarzeau [10], en 1832, a effectué un grand nombre de recherches, et il a établi une liste de végétaux rangés par teneur de cuivre décroissante; ainsi, nous trouvons : genêt, café, quinine, opium, digitale, belladone, etc.

D'autre part, Galippe [11], en 1877, a indiqué le résultat

de quelques analyses concernant les plantes médicinales, parmi lesquelles nous trouvons (cuivre en mg. par kilo) :

Racine de gentiane	12,8
Ipéca	5,6
Ecorce de quinquina rouge.....	8
Feuilles de belladone.....	7,2
Jusquiame	11,2
Noix vomique	26,4

Il a constaté de plus que les extraits de ces drogues pour la préparation desquels aucun vase métallique n'avait été employé renfermaient une proportion de cuivre comprise entre 4 et 33 milligrammes par kilo.

D'après Lehmann [12] et divers auteurs, le cuivre serait à l'état de combinaison protidique dans la plante et une fraction seulement, évaluée à la moitié, serait soluble dans l'eau; le cuivre se localiserait dans certaines parties de la plante, telles que les tiges et les racines; les feuilles et les fruits n'en renfermeraient que de faibles proportions.

Les travaux les plus récents sont ceux de Guérithault [1] et de Maquenne et Demoussy [13].

D'après ces auteurs, la teneur de cuivre par kilogramme de plante sèche varie normalement entre 3 et 23 milligrammes.

Maquenne et Demoussy ont montré de plus que le cuivre se porte de préférence aux points où l'activité vitale est ou doit devenir la plus grande. Il en résulte que les dosages du cuivre sur une même partie d'une plante donnent des résultats différents suivant le moment où cette plante a été recueillie.

Dans ce travail, j'ai dosé le cuivre dans les plantes correspondant aux teintures, liquides d'extraction et extraits, ainsi que dans ces médicaments eux-mêmes, dans le but d'apprécier la part qui revient à l'attaque du matériel utilisé à leurs préparations.

DROGUES.

Le dosage effectué par colorimétrie ne nécessite qu'une prise d'essai de 5 à 10 grammes. Cette quantité est incinérée dans une capsule en quartz en prenant les précautions déjà indiquées pour éviter les introductions et les pertes de cuivre.

Après reprise du résidu par l'eau distillée et addition de 0 cc. 5 de pyridine, puis séparation du liquide clair par centrifugation, le dosage est effectué dans les conditions décrites précédemment d'après la teinte prise par le chloroforme, après dissolution du cuivre sous forme de complexe sulfocyanique.

Résultats exprimés en milligrammes de cuivre par kilogramme de poudre sèche.

Aconit (racine).....	9	Gentiane (racine).....	14
Belladone (feuilles).....	12	Hydrastis.....	14,5
Cannelle.....	12	Ipéca.....	18
Cascara.....	8	Jusquiame.....	12
Chiendent.....	13,8	Noix vomique.....	13,2
Coca (feuilles).....	10,5	Opium.....	8,2
Colchique.....	11,2	Quinquina rouge (écorce).....	4,5
Colombo.....	10	Réglisse.....	13,5
Digitale (feuilles).....	14	Scille.....	8
Ergot de seigle.....	16	Valériane.....	13,5

TEINTURES.

Les teintures dans lesquelles j'ai dosé le cuivre ont été préparées avec de l'alcool rendu exempt de cuivre par redistillation dans un appareil en Pyrex et amené au titre prescrit par le Codex par addition d'eau distillée; les poudres utilisées étaient de la même origine que les échantillons ayant servi aux dosages précédents.

Le dosage colorimétrique peut être effectué sur 100 à 200 grammes de teinture et porte sur la substance extractive après l'élimination de l'alcool par évaporation dans une capsule en quartz. Le résidu est incinéré dans les mêmes conditions que pour les drogues végétales et le traitement des cendres ne diffère pas de celui qui a été appliqué dans le cas précédent.

Dans les tableaux ci-dessous j'ai indiqué la quantité de cuivre du végétal entraîné par le dissolvant.

Pour les teintures préparées par lixiviation, cette quantité est sensiblement égale au dixième du poids du cuivre contenu dans la drogue; en effet, on recueille un poids de teinture égal à dix fois le poids de la substance traitée : si on néglige dans le poids de teinture la quantité de matière extractive, la proportion de cuivre soluble sera égale au dixième de la teneur de ce métal dans la teinture.

Pour les teintures préparées par macération, j'ai fait intervenir la quantité de teinture qui reste dans la poudre.

1° Teintures préparées par lixiviation.

Poudre : 100 grammes;

Alcool à 70°, q. s. p. 1.000 grammes.

Poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de teinture.	Cuivre (en mg.) entraîné rapporté à 1.000 g. de poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1 000 g. de poudre.
Aconit... ..	0,095	0,95	9
Belladone.....	0,105	1,05	12
Colchique	0,11	1,10	11,2
Digitale	0,11	1,10	14
Ipéca.....	0,125	1,25	18
Jusquiame	0,10	1	12

2° Teintures préparées par macération alcoolique.

Poudre : 100 grammes;

Alcool : 500 grammes.

Titre de l'alcool employé.	Poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de teinture.	Cuivre (en mg.) entraîné rapporté à 1.000 g. de poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de poudre.
Alcool à 80°.	Cannelle.	0,23	1,15	12
Alcool à 60°.	Coca.	0,26	1,10	10,5
»	Colombo.	0,24	1,20	10
»	Gentiane.	0,23	1,15	14
»	Hydrastis.	0,32	1,60	14,5
»	Ratanhia.	0,21	1,05	11
»	Scille.	0,20	1	8
»	Valériane.	0,31	1,55	13,5

LES EXTRAITS PHARMACEUTIQUES.

Pour pouvoir apprécier la proportion de cuivre soluble existant naturellement dans le végétal et entraîné au cours du traitement de celui-ci par un liquide déterminé, eau ou alcool, il est nécessaire d'effectuer des dosages sur les liquides de macération ou de lixiviation obtenus dans les conditions imposées par le Codex pour la préparation des extraits.

a) Dosage du cuivre dans les liquides extractifs.

Ces liquides se classent en deux catégories suivant leur mode de préparation : lixiviation alcoolique et macération aqueuse.

1° Lixiviation.

Poudre.....	100 grammes.
Alcool à 70°....	600 grammes.

Poudres.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de liquide extractif.	Cuivre (en mg.) entraîné rapporté à 1.000 g. de poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de poudre.
Aconit.....	0,12	0,72	9
Belladone.....	0,13	0,78	12
Colchique.....	0,28	1,68	11,2
Digitale.....	0,12	0,72	14
Ipéca.....	0,08	0,48	18
Jusquiame.....	0,18	1,08	12

2° Macération aqueuse.

Poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de liquide extractif.	Cuivre (en mg.) entraîné rapporté à 1.000 g. de poudre.	Cuivre (en mg.) dans 1.000 g. de poudre.
Poudre..... 100 g. { Chiendent	0,47	3,76	13,8
Eau distillée. 800 g. { Gentiane	0,49	3,92	14
Poudre..... 100 g. { Ratanhia	0,37	2,96	11
Eau distillée. 1.200 g. { Réglisse	0,41	3,28	13,5
Poudre..... 100 g. { Opium	0,17	2,04	8,5
Eau distillée. 1.500 g. { Quinquina rouge	0,12	1,80	4,5

b) *Dosage du cuivre dans les extraits.*

Les analyses ont été effectuées sur des extraits préparés dans des récipients métalliques. Ces produits renfermant une forte proportion de cuivre, il a été possible, pour doser cet élément, d'utiliser la méthode volumétrique en opérant sur une prise d'essai de 5 grammes pour les extraits mous ou fermes, ou sur le résidu d'évaporation de 50 grammes pour les extraits fluides.

Quant au dosage colorimétrique, il peut être effectué sur 0 g. 25 d'extrait mou ou ferme ou 5 grammes d'extrait fluide.

Les procédés appliqués sont ceux indiqués précédemment.

Résultats exprimés en milligrammes de cuivre par kilogramme d'extrait :

Aconit	27,2	Ipéca	88,
Belladone (feuilles).....	160	Jusquiame	224
Chiendent	77,9	Kola	292,2
Cascara	51,6	Noix vomique	323,2
Ciguë	350	Opium	83,8
Coca	145,1	Quinquina rouge	153,5
Colchique	476,8	Ratanhia (extrait sec) ..	143,5
Digitale	382,4	Régλισse	58,8
Ergotine	230	Rhubarbe	100,8
Fougère mâle	59,2	Scille	193,6
Gentiane	32,2	Valériane	32
Hydrastis	101,6		

Extraits fluides :

Bourdaïne	11,8	Hamamélis	37,6
Cascara	1,2	Hydrastis	16,3
Coca	12,4	Kola	2,1

Ces résultats montrent que l'évaporation des liquides extractifs, dans des récipients en cuivre, entraîne l'introduction d'une forte quantité de métal dans les extraits.

On peut penser que ces quantités plus ou moins importantes de cuivre ne sont pas sans influence sur les principes actifs extraits des plantes. Des réactions catalytiques d'oxydation peuvent se produire et modifier la composition de ces produits.

II. — Sirops.

SIROP SIMPLE.

La recherche du cuivre dans le sirop simple n'est pas entravée par la présence du sucre. Il est facile de le retrouver dans un sirop préparé au moyen d'une eau distillée renfermant des traces de ce métal; il suffit de diluer le sirop au cinquième, d'ajouter du sulfocyanate de potassium et de la pyridine et d'agiter le mélange avec du chloroforme; celui-ci se colore.

Par un essai comparatif avec de l'eau qui a servi à la préparation du sirop, on voit que le cuivre se retrouve intégralement.

J'ai opéré une recherche identique sur un sirop préparé dans une bassine en cuivre avec une eau distillée exempte de ce métal : le résultat a été négatif.

Deux hypothèses peuvent être envisagées : ou bien la présence de sucre empêche la dissolution du cuivre au cours de la préparation du sirop, ou bien le cuivre contracte une combinaison avec le sucre.

Mais cette deuxième hypothèse est infirmée par l'impossibilité de déceler le cuivre dans le produit de la destruction nitro-sulfurique de 50 grammes de sirop. On peut donc conclure de ces expériences que l'action dissolvante de l'eau à l'égard du cuivre est entravée par la présence du sucre.

Après avoir établi cette propriété du sirop simple, j'ai étendu mes recherches à deux autres sirops : Le sirop de quinquina, qui renferme normalement du cuivre puisque sa préparation comporte l'emploi d'un alambic métallique, et le sirop

de baume de Tolu, dans lequel la présence de traces de cuivre entraîne une incompatibilité.

SIROP DE QUINQUINA.

Ce sirop est préparé par dissolution du sucre dans un liquide extractif provenant d'une lixiviation et concentré par distillation dans un alambic en cuivre; pour apprécier la quantité de cuivre qui provient de la partie soluble du métal préexistant dans le quinquina, j'ai préparé, suivant les indications du Codex, un liquide extractif concentré dans un appareil distillatoire en Pyrex. Ce liquide renfermait 1 mg. 01 de cuivre par kilogramme. D'autre part, un liquide extractif préparé dans les mêmes proportions, mais concentré dans un alambic en cuivre, renfermait ce métal à la dose de 21 mg. par kilogramme et le sirop préparé avec ce produit : 7 mg. 6. On voit donc que le cuivre provenant de la poudre de quinquina ne représente qu'une faible partie du cuivre total.

Du fait même de son mode de préparation qui comporte une concentration dans un appareil distillatoire métallique, ce sirop renferme une dose notable de cuivre par rapport aux autres sirops officinaux.

SIROP DE BAUME DE TOLU.

J'ai recherché le cuivre dans cette préparation parce que Astruc et Cambe [14] avaient expliqué par la présence de ce métal la coloration jaune fournie par un mélange de certains sirops de baume de Tolu avec l'iodure de potassium. Il est vraisemblable que si un sirop de baume de Tolu renferme du cuivre, ce dernier peut réagir sur l'iodure de potassium pour donner de l'iodure de cuivre-I et libérer de l'iode.

Mais si l'on se reporte au mode de préparation du sirop de baume de Tolu tel qu'il figure au Codex, on constate que la technique ne comporte pas l'emploi d'ustensiles en cuivre; d'ailleurs, pour préparer le digesté, le pharmacien se sert, le plus souvent, de récipients en grès.

J'ai recherché cependant s'il y avait dissolution de cuivre lorsqu'on prépare le sirop de baume de Tolu dans un récipient en cuivre; j'ai constaté que contrairement à ce que présente le sirop simple, la digestion du sirop de baume de Tolu, avec de la tournure de cuivre bien nettoyée, entraîne une quantité notable de ce métal (11 mg. par litre) sans doute en raison de la présence d'acide cinnamique que contient le digesté.

Ceci infirme l'assertion d'Astruc selon laquelle la dissolution du cuivre dépend de l'état du métal et ne se produit que si le cuivre est partiellement oxydé.

CHAPITRE III

MEDICAMENTS PREPARES PAR DISTILLATION

La présence de traces de cuivre, constatée dans les médicaments précédents, résulte d'un contact prolongé avec ce métal.

Les médicaments préparés par distillation, hydrolats et alcoolats, doivent en contenir une quantité moindre puisqu'ils renferment seulement le cuivre provenant de l'attaque du serpentín.

Nous verrons cependant que l'eau distillée de laurier-cerise, en raison de la présence de l'acide cyanhydrique, contient de très notables quantités de cuivre.

J'ai envisagé :

1° les hydrolats;

2° les alcoolats.

I. — Hydrolats.

On connaît l'action dissolvante de l'eau à l'égard d'un certain nombre de métaux.

D'après les expériences de Naegeli rapportées par Fourneau [15], les algues peuvent vivre dans l'eau distillée pure à la condition qu'elle ait été distillée dans un appareil en verre.

Si l'eau a seulement passé dans un serpentín ou un robinet en cuivre, les algues meurent.

Delezenne et S. Lebedt [15] ont montré que l'eau distillée

ordinaire était toxique pour certains poissons, en particulier les vairons.

Le cuivre passe dans l'eau sous forme d'hydroxyde. Sa dissolution est favorisée par la présence d'acide carbonique et d'oxygène.

Saccharn et Mauz [16] ont observé que l'importance de l'attaque augmentait avec la vitesse du courant d'air qui traversait l'eau dans laquelle était plongée une lame de cuivre.

L'eau distillée officinale contient souvent du cuivre puisqu'elle est généralement préparée dans un alambic en cuivre étamé.

La dissolution du cuivre se fait dans le serpentín à mesure que la vapeur d'eau s'y condense. Cette action est facilitée par le couple galvanique cuivre-étain. De plus, comme l'a indiqué Jorisson [17], le dépôt de carbonate basique de cuivre provoque une action galvanique qui augmente la dissolution du métal.

La quantité de cuivre contenue dans l'eau distillée est variable puisqu'elle dépend de différentes influences :

1° Etat physique du métal constituant le réfrigérant. Pionchon [18] a montré qu'on augmentait la dissolution du cuivre dans l'eau en écrouissant ce métal.

2° Teneur des gaz dissous dans l'eau.

3° Vitesse d'écoulement de l'eau sortant de l'appareil, et de la température à laquelle le liquide condensé est refroidi.

Divers auteurs ont évalué la teneur en cuivre des eaux distillées de laboratoire et de pharmacie; avec les méthodes que j'ai utilisées dans ce travail, j'ai pu effectuer des dosages plus précis sur des échantillons d'origine différente.

D'autre part, j'ai étendu mes recherches aux eaux distillées aromatiques, car on peut penser que la solubilité du cuivre est modifiée par les substances volatiles qui passent à la distillation. Ces substances peuvent, soit abaisser la teneur en cuivre par formation sur les parois du serpentín d'un composé insoluble le protégeant contre une attaque ultérieure, soit l'augmenter du fait de la présence dans l'hydrolat de

produits dissolvant le cuivre, par exemple l'acide cyanhydrique dans l'eau de laurier-cerise.

EAU DISTILLÉE OFFICINALE.

Les plus sensibles réactions du cuivre ont été utilisées par les auteurs pour déceler ce métal dans l'eau distillée.

L'addition d'iodure de potassium à une solution très diluée de sulfate de cuivre provoque la formation d'iodure de cuivre-I et mise en liberté d'iode décelable au moyen d'empois d'amidon. Cette réaction a été appliquée par Thoms [19] pour identifier le cuivre dans l'eau distillée.

Les méthodes catalytiques pour la recherche de ce métal permettent de le trouver aisément et c'est aux réactions basées sur cette action qu'on s'est adressé le plus souvent pour l'identifier.

La teinture de gaïac, dont l'oxydation produit une coloration bleue, a été utilisée par divers auteurs : Em. Bourquelot et J. Bougault [20], Imbert et Pilgrain [21] l'ont associé à l'acide cyanhydrique ou à un cyanure, Poirot [22] à un mélange de pyridine et d'eau oxygénée, Tixier [23] à l'eau oxygénée.

La recherche du cuivre par l'hydroquinine, procédé préconisé par Aloy et Valdiguié [24], peut s'appliquer au cas de l'eau distillée. Il en est de même de la réaction à la formaldoxime indiquée par Bach [25] ainsi qu'il en résulte des travaux de Mlle Calassou [26].

M. Labat [4] a montré que le réactif de Kastle-Meyer pouvait être utilisé en vue de la recherche de traces de cuivre. Carpentier [27] l'a utilisé pour les eaux distillées.

RECHERCHE DU CUIVRE. — La réaction basée sur la formation de sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine permet de déceler rapidement le cuivre.

Si l'on agit 100 cc. d'eau distillée additionnée de 0 cc. 5 de pyridine et 2 cc. de sulfocyanate de potassium au cinquième avec 5 cc. de chloroforme, celui-ci se colore en vert.

Avec un volume d'eau distillée moindre on peut caractériser le cuivre en utilisant la réduction de l'acide molybdique par l'acide cuprocyanhydrique dont j'ai déjà indiqué le principe.

On obtient une coloration intense en concentrant le cuivre : pour cela on l'amène à l'état de sulfocyanate complexe qui est dissous dans le chloroforme. Le liquide chloroformique est ensuite séparé et traité par une solution d'acide cyanhydrique qui détruit le complexe. Sur le liquide aqueux séparé du chloroforme on fait agir le réactif sulfo-azoto-molybdique qui donne une coloration bleue si l'eau analysée contient du cuivre.

On opère de la façon suivante :

a) *Concentration du cuivre.* — On introduit 10 cc. de l'eau distillée à analyser dans une boule à décanter. On y ajoute 0 cc. 1 de pyridine et 1 cc. de sulfocyanate de potassium au cinquième. Le mélange est agité avec 20 cc. de chloroforme. Après séparation, on fait passer le liquide chloroformique dans une deuxième boule à décanter de 100 cc. de contenance. On y joint les liquides d'épuisement successivement obtenus dans les deux autres traitements avec 10 cc. de chloroforme.

On détruit le complexe sulfocyanique dissous dans le chloroforme en agitant celui-ci avec 0 cc. 5 de solution d'acide cyanhydrique. On laisse reposer; lorsque la séparation des liquides aqueux et chloroformique est complète, on fait écouler le chloroforme.

b) *Recherche du cuivre.* — On ajoute au liquide aqueux resté dans la boule 1 cc. d'eau distillée et 0 cc. 5 de réactif sulfo-azoto-molybdique. Une coloration bleue indique la présence de cuivre dans l'eau distillée essayée.

DOSAGE DU CUIVRE :

1° *Dosage volumétrique du cuivre.* — On peut opérer directement la précipitation du cuivre sous forme de sulfure dans l'eau distillée sans concentration préalable de celle-ci en suivant le procédé indiqué page 13. Les dosages effectués dans ce travail ont porté sur 1 litre d'eau.

Voici les résultats trouvés pour deux échantillons provenant d'appareils différents.

Echantillon n° 1 : 0 mg. 49 de cuivre par litre;

Echantillon n° 2 : 0 mg. 38 de cuivre par litre;

2° *Dosage colorimétrique du cuivre.* — On opère sur un volume d'eau égal à 100 cc. on transforme le cuivre en complexe sulfocyanique par additions successives de 1 cc. de pyridine et 10 cc. d'une solution de sulfocyanate de potassium au cinquième. Après agitation énergique on ajoute 5 cc. de chloroforme.

La solution chloroformique du complexe est examinée comparativement avec un essai étalon préparé dans les mêmes conditions selon la technique indiquée page 17, mais avec 100 cc. d'eau pure afin d'opérer sur un même volume de liquide.

On obtient, avec les échantillons n° 1 et n° 2 précédemment indiqués, sensiblement les mêmes résultats.

LES EAUX DISTILLÉES AROMATIQUES.

La présence des principes volatils contenus dans les hydrolats de cannelle, de fleur d'oranger, de rose et de menthe ne constitue pas de contre-indication à la recherche du cuivre : les réactions de ce métal ne sont en effet nullement dissimulées. Sa précipitation à l'état de sulfure s'effectue comme en solution strictement aqueuse. De même sa transformation en complexe sulfocyanique n'est pas entravée par les principes contenus dans ces eaux. Il n'en est pas de même pour l'eau distillée de laurier-cerise.

Le cuivre s'y trouve, en effet, dissimulé : c'est ainsi que l'addition de pyridine et de sulfocyanate alcalin ne donne pas de complexe coloré avec le chloroforme; d'ailleurs, une solution chloroformique verte de complexe sulfocyanique agitée avec du cyanure de potassium se décolore, ce qui montre l'instabilité du sulfocyanate complexe en présence de cyanure de potassium ou d'acide cyanhydrique.

Mais si l'on évapore à siccité un certain volume de cet hydrolat et qu'on calcine le résidu, la présence de quantités notables de cuivre dans celui-ci peut y être mise en évidence. Au point de vue de l'application des techniques pour le dosage du cuivre, il y a donc lieu de distinguer l'eau distillée de laurier-cerise des autres hydrolats.

a) *Eaux distillées de cannelle, de fleur d'oranger, de rose, de menthe.*

On peut procéder à la recherche et au dosage du cuivre dans ces hydrolats comme dans l'eau distillée elle-même.

Dans le cas du dosage volumétrique on précipite dans le cuivre à l'état de sulfure; le dosage se poursuit selon la méthode déjà utilisée.

Les prises d'essai sur lesquelles il convient d'opérer sont les mêmes que pour l'eau distillée.

Les dosages ci-dessus ont été effectués sur 250 cc. ou 500 cc.

On peut également doser le cuivre par colorimétrie, en appliquant le même procédé que pour l'eau distillée officinale, sur une prise d'essai plus restreinte, 50 cc. par exemple.

Les résultats des dosages colorimétriques sont en accord avec ceux obtenus volumétriquement et j'ai trouvé pour ces hydrolats officinaux les chiffres suivants :

Eau distillée de cannelle :

Echantillon n° 1 : 0 mg. 80 par litre;

Echantillon n° 2 : 0 mg. 30 par litre.

Eau distillée de fleur d'oranger :

Echantillon n° 1 : 0 mg. 70 par litre;

Echantillon n° 2 : 1 milligramme par litre.

Eau distillée de rose :

Echantillon n° 1 : 0 mg. 40 par litre;

Echantillon n° 2 : 0 mg. 25 par litre.

Eau distillée de menthe :

Echantillon n° 1 : 0 mg. 85 par litre.

Ces résultats montrent que la teneur en cuivre de ces hydrolats est du même ordre que celle de l'eau distillée.

Les principes volatils qu'elles renferment n'exercent donc pas d'influence sensible sur la dissolution du cuivre.

b) *Eau distillée de laurier-cerise.*

Le cuivre a été signalé par divers auteurs, en particulier par de Myttenaere [28] et Grelot [29], qui l'ont caractérisé dans les cendres provenant de l'incinération du produit de l'évaporation de l'eau distillée de laurier-cerise.

Dans une première série de recherches, j'ai opéré sur le produit d'incinération, et, en appliquant le mode de dosage habituel à ce résidu, j'ai pu évaluer la quantité de cuivre contenue dans l'eau distillée de laurier-cerise. Mais on peut effectuer le dosage sur l'hydrolat lui-même; il n'est pas nécessaire d'avoir recours à l'évaporation à siccité. Il faut pour cela rompre la combinaison dans laquelle ce métal se trouve dissimulé.

Nous verrons, dans la suite, que la dissimulation est due à l'acide cyanhydrique qui transforme le cuivre à l'état d'acide cuprocyanhydrique.

Il est facile de détruire cette combinaison en oxydant le cyanogène soit au moyen d'acide azotique, soit avec le permanganate de potassium en milieu alcalin, soit encore avec une solution alcaline d'hypobromite de sodium qui permet de réaliser rapidement la destruction cherchée.

Après divers essais, je me suis arrêté au procédé suivant : On introduit dans un tube à essai en Pyrex (de 25 cm. de long, et 25 mm. de diamètre) 10 cc. d'eau distillée de laurier-cerise; on y ajoute 2 cc. 5 d'une solution alcaline d'hypobromite de sodium préparée selon la formule utilisée pour le dosage de l'urée :

Brome.....	5 cc.
Lessive des savonniers.....	50 cc.
Eau distillée.....	100 cc.

On agite le tube; au bout de trois minutes, on verse de l'acide chlorhydrique pur, en quantité suffisante pour détruire l'hypobromite resté en excès, soit 1 cc. On mélange en agitant le tube à plusieurs reprises et on chasse à l'ébullition le brome libéré par l'acide. Lorsque le mélange est décoloré, on s'assure que la quantité d'acide chlorhydrique a été suffisante en versant de nouveau quelques gouttes d'acide : le mélange ne doit pas se recolorer par mise en liberté d'une nouvelle quantité de brome. On alcalinise faiblement le liquide au moyen de la lessive d'hydroxyde de sodium, en présence d'une parcelle de papier de tournesol. On neutralise à l'aide d'acide chlorhydrique dilué au cinquième; on ajoute alors 0 cc. 5 de pyridine, 5 cc. d'une solution de sulfocyanate de potassium au cinquième, et 4 à 5 cc. de chloroforme.

Ce procédé de recherche permet de caractériser le cuivre en partant d'une prise d'essai inférieure au volume de 5 cc.; on aurait une coloration très nette avec 2 ou 3 cc.

Avec un volume plus réduit, on peut déceler le cuivre au moyen de la réaction molybdique, qui peut être effectuée de la façon suivante : sur 1 cc. et même 0 cc. 5 d'eau de laurier-cerise :

Dans un tube à essai, on place 1 cc. d'eau distillée de laurier-cerise que l'on additionne de 0 cc. 5 de solution alcaline d'hypobromite de sodium à 1 cc. de brome pour 30 cc. On agite le tube. Au bout de trois minutes, on verse 0 cc. 3 d'acide chlorhydrique concentré. Après élimination du brome par l'ébullition et neutralisation du liquide comme dans la technique précédente, on extrait le cuivre en le faisant passer sous forme de complexe en solution chloroformique. Pour cela on introduit le liquide obtenu dans une ampoule à décanter, on y joint les eaux de lavage du tube et on amène à un volume de 50 cc. On y ajoute 0 cc. 5 de pyridine et 5 cc. d'une solution de sulfocyanate de potassium au dixième. Le mélange est agité avec 20 cc. de chloroforme. Après séparation, on fait passer le liquide chloroformique dans une seconde boule à décanter de 100 cc. de contenance. On y joint les liquides

d'épuisements successivement obtenus dans deux autres traitements avec 10 cc. de chloroforme.

Le cuivre, à l'état de sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine, se trouve en dissolution dans le chloroforme. On le transforme alors immédiatement en complexes cuprocyanhydriques, en agitant la liqueur chloroformique avec 0 cc. 5 de réactif cyanhydrique préparé selon la formule indiquée p. 48; on laisse reposer; lorsque la séparation des liquides aqueux et chloroformique est complète, on fait écouler le chloroforme.

Ajouter au liquide aqueux resté dans la boule 1 cc. d'eau distillée et 0 cc. 5 de réactif sulfo-azoto-molybdique.

On obtient un liquide bleu qui indique la présence du cuivre.

1° *Dosage volumétrique du cuivre.* — Pour ce dosage, le procédé le plus simple qui permet de dégager le cuivre de sa combinaison avec l'acide cyanhydrique est d'incinérer le résidu de l'évaporation de l'eau de laurier-cerise. Le dosage peut s'effectuer sur 25 à 50 cc. On les évapore à siccité au bain-marie dans une capsule en quartz. Le résidu est ensuite incinéré et repris par 10 cc. d'acide sulfurique au cinquième; on verse le liquide obtenu dans un Erlenmeyer de 250 cc. On y joint les eaux de lavage de la capsule et on amène au volume de 100 cc. environ avec de l'eau distillée exempte de cuivre. La séparation du cuivre se fait par le procédé déjà utilisé; la précipitation de ce métal sous forme de sulfure-SGu²⁻ étant effectuée selon la méthode déjà décrite, le précipité est ensuite traité en vue du dosage du cuivre.

2° *Evaluation colorimétrique du cuivre.* — On peut arriver à une évaluation du cuivre contenu dans l'eau distillée de laurier-cerise en opérant sur une quantité de ce médicament inférieure au dosage précédent : 5 cc. suffisent pour cet essai.

Dans une ampoule à décanter, on place 5 cc. d'eau distillée de laurier-cerise et 1 cc. de solution alcaline d'hypobromite de sodium à 1 cc. de brome pour 30 cc. On agite et au bout de trois minutes, on ajoute 5 cc. d'acide chlorhydrique dilué

au dixième. Pour éliminer le brome mis en liberté on opère trois épuisements successifs avec 20 cc. de chloroforme. On ajoute alors 1 cc. de pyridine; 5 cc. de solution de sulfocyanate de potassium au cinquième et exactement 5 cc. de chloroforme. Après agitation, le chloroforme se colore en vert.

Dans l'opération qui vient d'être effectuée, les trois agitations successives du liquide aqueux avec le chloroforme ont eu pour effet d'en saturer le liquide. Les 5 cc. de chloroforme ajoutés ensuite pour dissoudre le complexe sulfocyanique n'ont donc subi aucune variation.

Afin d'opérer dans les mêmes conditions pour l'essai comparatif en vue du dosage, on agite (dans une ampoule à décantier, dont la partie inférieure a un diamètre identique à celui de la boule qui a servi dans le premier essai), 11 cc. d'eau distillée exempte de cuivre avec quelques centimètres cubes de chloroforme. Après repos, on élimine le chloroforme en excès; on ajoute alors 1 cc. de pyridine, 5 cc. d'une solution de sulfocyanate de potassium au cinquième, et exactement 5 cc. de chloroforme. On verse par fraction de demi-centimètre cube une solution de sulfate de cuivre renfermant un centième de milligramme par centimètre cube (préparée en diluant au centième une solution de sulfate de cuivre cristallisé à 3 g. 9259 par litre) jusqu'à ce que le chloroforme prenne, après agitation, une teinte identique à celui du premier essai. D'après le volume de solution cuivrique employé, on calcule le poids de cuivre contenu dans la prise d'essai.

Résultats.

Sur trois échantillons d'origine différente, j'ai trouvé les résultats suivants :

Echantillon n° 1 : 24 mg. de cuivre par litre;

Echantillon n° 2 : 31 mg. de cuivre par litre;

Echantillon n° 3 : 9 mg. 5 de cuivre par litre.

D'après ces chiffres, on voit que l'eau distillée de laurier-cerise se distingue nettement de l'eau distillée et des autres eaux distillées aromatiques.

Elle doit sa concentration relativement élevée en cuivre à un mode de dissolution particulier de ce métal au cours de la distillation de l'hydrolat, dissolution qu'il y a lieu d'attribuer à la présence d'acide cyanhydrique. Cet acide a la propriété de donner des cyanures avec un certain nombre de métaux : or, argent, cuivre. Ces cyanures passent à l'état de combinaison soluble en présence d'un excès d'acide cyanhydrique.

Avec le cuivre, il se forme du cyanure du cuivre-II, qui passe progressivement à l'état de cyanure de cuivre-I plus stable, en perdant du cyanogène. Ce sel, en se dissolvant dans un excès d'acide cyanhydrique, donne un acide cupro-cyanhydrique soluble. Sous cette forme, il conserve les propriétés réductrices des sels de cuivre-I, en particulier celle de réduire, en les colorant en bleu, les réactifs molybdiques.

Dans l'étude que j'ai entreprise avec M. Golse, sur l'eau distillée de laurier-cerise, nous avons montré [30] que le cuivre agissait seul comme agent de cette réaction.

Le réactif molybdique avait déjà été préconisé par Pecker [31] pour différencier les eaux de laurier-cerise *naturelles* des eaux de laurier-cerise *artificielles*. Les premières seules donnent une coloration avec les réactifs molybdiques.

Morvillez et Mlle Defossez [32] ont repris cette étude avec le réactif sulfo-azoto-molybdique de Meillère. Ils ont vérifié les résultats de Pecker, mais ils ont observé, en distillant dans un appareil en verre de l'eau de laurier-cerise *naturelle*, que le produit qui passait à la distillation ne réduisait plus l'acide molybdique, alors que le résidu donnait une coloration.

Ils ont conclu de cette expérience que c'était à des principes fixes qu'il fallait attribuer la réduction molybdique.

S'inspirant des travaux de Mynnetare et Grelot, sur la présence de divers métaux dans l'eau de laurier-cerise, ils

estimèrent que la réaction molybdique était due aux traces d'étain provenant de l'attaque du serpentín.

Ce métal se trouverait dans l'eau de laurier-cerise sous forme de cyanure stanneux qui, en raison de son pouvoir réducteur, donnerait une coloration bleue avec les réactifs molybdiques.

Ils ont constaté, de plus, qu'une telle eau de laurier-cerise produit d'autres réactions :

1° précipitation par un courant d'acide sulfhydrique;

2° réduction d'une solution de ferricyanure de potassium additionnée de chlorure de fer-III; d'une solution ammoniacale d'azotate d'argent à chaud; d'une solution de chlorure d'or; du calomel.

D'autre part, ils ont agité de la grenaille d'étain avec une eau de laurier-cerise distillée dans un appareil en verre; le liquide décanté réduit instantanément le réactif molybdique.

Même résultat si l'on remplace l'eau de laurier-cerise par une solution d'acide cyanhydrique.

Les réactions effectuées par Morvillez et Mlle Defossez, sur l'eau de laurier-cerise, ne sont pas spécifiques des sels d'étain. Nous avons entrepris de caractériser ce métal dans le résidu provenant d'eaux distillées de laurier-cerise préparées dans des alambics en cuivre étamé.

Cinq litres d'eau de laurier-cerise ont été redistillés dans un appareil en Pyrex. Le résidu, évaporé à siccité au bain-marie, puis calciné, a été traité par de l'acide azotique concentré qui fait passer le cuivre à l'état d'azotate. Après une nouvelle évaporation à sec, et reprise par de l'eau distillée, la solution dans laquelle se trouvait le cuivre a été séparée par filtration du résidu insoluble. Après lavage, le filtre a été séché, puis incinéré. Cette opération n'a laissé qu'un résidu fixe de 0 mg. 8 (soit 0 mg. 16 par litre d'eau de laurier-cerise), ne renfermant aucune trace d'étain, mais seulement constitué par des substances provenant de l'attaque du ballon au cours de la distillation, principalement la silice.

D'ailleurs 12 litres d'eau distillée exempte de cuivre (eau

distillée dans un appareil en Pyrex) ont laissé, après distillation dans le ballon ayant servi à l'opération précédente, un résidu fixe pesant 1 mg. 7 (soit par litre 0 mg. 14) chiffre qui correspond au traitement de l'eau de laurier-cerise.

Cette conclusion nous a amenés à reprendre les expériences de Morvillez et Mlle Defossez qui tendent à montrer l'action dissolvante de l'eau de laurier-cerise sur l'étain.

Si l'on s'en tient à leur technique, c'est-à-dire si après avoir agité de la grenaille d'étain, soit avec de l'eau de laurier-cerise distillée dans un appareil en verre, soit avec une dilution d'acide cyanhydrique, on pratique la réaction molybdique sur le liquide décanté, la coloration bleue apparaît immédiatement.

Mais il n'en est plus de même si, au lieu de séparer simplement par décantation le liquide ayant subi le contact de l'étain, on effectue la séparation par filtration sur un filtre sans pli. On obtient un filtrat parfaitement limpide, dépourvu de toute action réductrice, tandis que la décantation entraîne des traces de métal, auxquelles doivent être imputées les réactions observées par Morvillez et Mlle Defossez.

Dans les mêmes conditions, le cuivre se dissout dans l'eau de laurier-cerise ou dans une dilution d'acide cyanhydrique.

Ces liquides, mis en contact avec de la tournure de cuivre, puis filtrés, additionnés de réactif sulfo-azoto-molybdique, donnent une coloration bleue identique à celle que l'on obtient avec les eaux de laurier-cerise distillées dans un alambic métallique.

Le cuivre, contenu en dissolution dans les eaux de laurier-cerise, sous forme de complexe cuprocyanhydrique, intervient donc dans la réaction de Pecker.

Il donne également lieu aux réactions de réduction observées par Morvillez et Mlle Defossez sur l'eau de laurier-cerise et regardées par eux comme caractéristiques de la présence de l'étain : Le mélange de ferricyanure de potassium et de chlorure de fer-III, l'azotate d'argent ammoniacal, le chlorure d'or, le calomel, sont en effet réduits par le liquide filtré pro-

venant de l'action du cuivre sur une solution d'acide cyanhydrique ou sur une eau de laurier-cerise distillée dans un appareil en Pyrex.

La présence de cuivre dans les eaux de laurier-cerise entraîne la formation d'un précipité avec les acides étendus et l'étude de cette incompatibilité permet une caractérisation facile de l'état de combinaison du cuivre.

L'addition de quelques gouttes de solution N/10 d'acide sulfurique à l'eau de laurier-cerise provoque l'apparition d'un louche; celui-ci résulte de la décomposition du complexe avec mise en liberté de cyanure de cuivre-I qui est insoluble.

Une solution d'acide cyanhydrique, mise en contact avec du cuivre, puis filtrée, se trouble dans les mêmes conditions, ce qui établit bien que la réaction est indépendante de l'aldéhyde benzoïque contenu dans l'eau de laurier-cerise et ne dépend que de la présence du métal dissous à la faveur de l'acide cyanhydrique.

Le cyanure cuivreux se redissout dans un excès d'acide : A 100 cc. d'eau distillée de laurier-cerise, contenant 31 mg. de cuivre par litre, nous avons ajouté respectivement 0 cc. 1, 0 cc. 2, 0 cc. 3, 0 cc. 4, 0 cc. 5, 1 cc., 2 cc., 3 cc., 4 cc., 5 cc., 10 cc., de solution normale d'acide sulfurique. Avec 0 cc. 1 d'acide sulfurique, le liquide reste limpide; l'opalescence maximum a-lieu avec 0 cc. 3; avec 3, 4, 5, 10 cc., l'opalescence disparaît rapidement.

L'opalescence varie avec la teneur en cuivre : Nous avons placé dans des tubes à essai de même diamètre 10 cc. d'eau distillée de laurier-cerise de teneur en cuivre variable; on ajoute 2 gouttes d'acide sulfurique normal; l'opalescence augmente avec la teneur en cuivre, sans se prêter à un dosage diaphanométrique suffisamment sensible. Au-dessus d'une teneur de 10 milligrammes par litre les opalescences deviennent difficiles à comparer; avec 5 milligrammes de cuivre l'opalescence ne se perçoit qu'à la lumière du magnésium; avec 6 milligrammes elle se voit directement.

La teneur en acide cyanhydrique n'influe pas.

Toutes choses égales d'ailleurs, on obtient des troubles identiques avec des eaux de laurier-cerise dont la teneur en acide cyanhydrique est variable.

D'autres acides produisent cette précipitation. Il faut généralement une quantité supérieure pour produire des effets identiques à ceux de l'acide sulfurique.

Le cyanure de cuivre insolubilisé par l'addition d'acide peut être aisément caractérisé. Toutefois le dépôt du précipité ne s'effectue pas : le liquide reste trouble. Il est nécessaire d'avoir recours à un précipité étranger. Nous avons procédé ainsi :

Deux litres d'eau de laurier-cerise sont additionnés de 10 cc. d'acide sulfurique normal. On ajoute un mélange de 2 grammes de chlorure de baryum et 4 grammes de sulfate de sodium cristallisés, préalablement dissous dans 50 cc. d'eau distillée exempte de cuivre, ce qui fournit le précipité étranger de sulfate de baryum. On laisse déposer et on sépare le précipité dans un creuset en verre filtrant.

On lave plusieurs fois à l'eau distillée pour éliminer l'acide cyanhydrique libre. Le précipité est ensuite délayé dans un peu d'eau distillée et on divise le mélange en plusieurs parts en vue des essais suivants :

1° *Caractérisation de l'acide cyanhydrique.* — a) A une première partie du mélange, on ajoute quelques gouttes de lessive d'hydroxyde de sodium, puis quelques gouttes d'un mélange de solution de sulfate de fer-II et de chlorure de fer-III; on verse ensuite un léger excès d'acide chlorhydrique, puis on fait bouillir en ajoutant quelques gouttes de solution au 1/10 de chlorure de baryum. Le précipité de sulfate de baryum formé se rassemble, mélangé à du bleu de Prusse.

b) Une autre partie, portée à l'ébullition avec une solution d'acide picrique alcalinisée par du carbonate de sodium, donne la coloration rouge des isopurpurates.

c) On peut encore, sur une troisième partie du mélange, caractériser l'acide cyanhydrique en le libérant par chauffage

avec quelques gouttes d'acide sulfurique étendu et en le faisant dégager dans un liquide rendu opalescent par un peu d'iode d'argent. On utilise à cet effet 1 cc. d'une dilution au 1/10 du réactif indiqué par M. Denigès :

Solution N/10 d'azotate d'argent.....	1 goutte.
Solution d'iode de potassium à 5 p. 100.....	1 goutte.
Ammoniaque.....	2 cc.

L'acide cyanhydrique dégagé rend ce mélange limpide.

2° *Caractérisation du cuivre.* — d) Une partie de la suspension contenant le précipité est délayée avec de l'eau ammoniacale. Le mélange prend au bout de quelques instants une coloration bleue qui s'accroît avec le temps. Elle résulte du passage du cuivre de l'état de cyanure de cuivre-I à celui de complexe cupri-ammoniacal par oxydation spontanée à l'air.

e) Sur une dernière partie, le cuivre peut encore être caractérisé par sa transformation en sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine. Pour cela, on traite d'abord le mélange par quelques gouttes de solution alcaline d'hypobromite de sodium qui détruit le cyanogène en l'oxydant à l'état de cyanate alcalin. On se débarrasse de l'excès d'hypobromite par ébullition avec un léger excès d'acide chlorhydrique. On neutralise avec de l'hydroxyde de sodium en présence de tournesol et on ramène à une légère acidité au moyen d'acide chlorhydrique étendu au 1/10. L'addition de 0 cc. 1 de pyridine et de 0 g. 25 de sulfocyanate de potassium fait apparaître un précipité vert, soluble dans le chloroforme, de sulfocyanate de cuivre-II-dipyridine.

Tous ces essais donnent des résultats identiques lorsqu'on les applique aux liquides provenant de l'action sur le cuivre, de solutions d'acide cyanhydrique ou d'eau de laurier-cerise distillée dans un appareil en verre.

Ils établissent que l'addition d'une légère acidité libre du cyanure de cuivre-I qui se trouvait en dissolution grâce à la présence de l'excès d'acide cyanhydrique.

On peut utiliser l'état de combinaison du cuivre dans l'eau distillée de laurier-cerise en vue de l'évaluation directe de ce métal dans l'hydrolat au moyen du réactif sulfo-azoto-molybdique.

On compare avec les étalons dont j'ai indiqué la composition page 20 le liquide bleu obtenu en additionnant 5 cc. d'eau de laurier-cerise avec 2 cc. d'eau distillée et 2 cc. de réactif sulfo-azoto-molybdique. Cette comparaison donne immédiatement la quantité de cuivre contenue dans 5 cc. d'eau de laurier-cerise.

II. — L'alcool et les alcoolats.

On peut envisager la présence du cuivre dans l'alcool et dans les alcoolats officinaux qui sont, comme les hydrolats distillés dans des alambics métalliques. C'est pourquoi j'ai entrepris une étude parallèle pour rechercher la présence de ce métal en ces produits et éventuellement en effectuer le dosage.

ALCOOL. — 250 cc. d'alcool à 95° sont concentrés dans un appareil distillatoire en Pyrex. On pousse la distillation jusqu'à ce que le contenu du ballon mesure 15 à 20 cc. Le résidu est versé dans une capsule en quartz; on y joint les eaux de lavage du ballon. On évapore et on incinère. Après reprise du résidu par de l'eau distillée, et addition de 0 cc. 5 de pyridine, puis, s'il y a lieu, séparation du précipité par centrifugation, le dosage est effectué dans les conditions décrites précédemment, d'après les teintes prises par le chloroforme après dissolution du cuivre sous forme de complexe sulfocyanique. (voir page 17).

L'échantillon d'alcool analysé contenait 0 mg. 10 de cuivre par litre.

La présence de ce métal dans l'alcool s'explique vraisemblablement par les traces d'acides volatils qui solubilisent l'hydroxyde provenant de l'oxydation du cuivre des alambics.

ALCOOLATS OFFICINAUX. — On peut prévoir que l'action dissolvante de l'alcool est modifiée par les principes volatils qui passent à la distillation dans la préparation de ces médicaments.

La recherche et le dosage du cuivre s'effectuent comme pour l'alcool.

Pour les alcoolats de Mélisse, de Fioraventi, Vulnéraire et de Garus, la teneur en cuivre est du même ordre que celle de l'alcool.

L'alcoolat de Cochléaria se distingue des précédents en ce qu'il ne renferme pas de traces décelables de cuivre; ceci s'explique par la présence dans cet alcoolat de principes sulfurés (allylsénevol du Raifort, et butylsénevol du Cochléaria).

Ces principes, au contact du cuivre du serpentín, subissent une décomposition, dont le résultat est la formation à la surface de celui-ci d'un revêtement de sulfure de cuivre qui s'oppose à l'attaque ultérieure du métal et par conséquent à sa solubilisation.

Les différents dosages du cuivre se rapportant aux alcoolats étudiés ont donné les résultats ci-après :

- Alcoolat de Mélisse : 0 mg. 05 par litre;
 - Alcoolat de Fioraventi : 0 mg. 06 par litre;
 - Alcoolat Vulnéraire : 0 mg. 12 par litre;
 - Alcoolat de Garus : 0 mg. 04;
 - Alcoolat de Cochléaria : 0.
-

CHAPITRE IV

ROLE DU CUIVRE DANS LA CONSERVATION, L'ALTERATION ET LES INCOMPATIBILITES DES MEDICAMENTS

En général le cuivre paraît être sans influence sur l'altération des médicaments qui le renferment.

Dans certains produits tels que les eaux distillées, la présence de cuivre entraîne des incompatibilités qui s'expliquent par le rôle catalytique du cuivre : ce dernier favorise l'action des hydroxydes alcalins sur les principes médicamenteux à propriétés réductrices tels que : morphine, apomorphine, adrénaline, novocaïne, arsénobenzol, etc.

De nombreux auteurs ont signalé l'importance de ces altérations dans la préparation des solutés aqueux.

Une solution d'iodure de potassium jaunit lentement.

Les préparations à base de pyramidon se colorent surtout en présence de corps oxydants.

Le réactif de Kastle-Meyer doit être préparé avec une eau distillée dans un appareil en verre; sinon, la phénolphtaline, ainsi que l'a montré M. Labat, s'oxyde spontanément à l'air et le réactif se colore.

Les auteurs ont surtout envisagé l'eau de laurier-cerise, car, par sa teneur élevée en cuivre, elle permet de produire et d'observer plus nettement les incompatibilités causées par ce métal.

J'ai repris avec M. Golse l'étude de ces incompatibilités [32 bis]. Ce travail nous a amenés à montrer l'importance de ce métal dans la stabilité de ce médicament.

On a vu que l'action des acides sur l'eau de laurier-cerise

et les réactions de cet hydrolat nous ont conduits à établir l'état de combinaison du cuivre sous forme d'acide cupro-cyanhydrique et à concevoir une évaluation rapide de ce métal.

Il en résulte une incompatibilité des sirops de fruits acides avec ce médicament, incompatibilité se traduisant par un trouble de la préparation.

Précipitation de l'eau distillée de laurier-cerise par les sels d'alcaloïdes.

L'existence d'acide cupro-cyanhydrique dans l'eau distillée de laurier-cerise permet également d'interpréter la production de troubles ou de précipités au sein de solutions d'alcaloïdes dans les eaux distillées de laurier-cerise ou d'amandes amères.

De nombreuses expériences ont porté sur les solutions de chlorhydrate de morphine. Warnecke [33] attribue à l'alcalinité du verre l'instabilité des solutions de chlorhydrate de morphine dans l'eau d'amande amère; l'alcaloïde serait précipité à l'état de base libre.

Schindelmeiser [34], Kottmayer [35], Maisch [36], Patrouillard [37], admettent également que le précipité est constitué par de la morphine.

Pour Denner [38], il serait constitué par de la morphine ou oxydimorphine formée sous l'influence de la lumière.

D'autres auteurs admettent que l'alcaloïde précipite non en nature mais à l'état de combinaison insoluble.

Les uns regardent comme agent de précipitation l'ammoniaque produite en petite quantité à partir de l'acide cyanhydrique. Pour Salzer [39], cette ammoniaque passerait dans la distillation sous forme de cyanure d'ammonium et c'est ce sel qui donnerait avec l'alcaloïde une combinaison insoluble. D'après Litterscheid [40], il rentrerait dans la composition du précipité de l'ammoniaque et de l'aldéhyde benzoïque.

D'autres font intervenir l'acide cyanhydrique : Ainsi Andouard [41] prétend qu'il se dépose du cyanhydrate de mor-

phine dans les solutions de chlorhydrate de cette base faite avec de l'eau de laurier-cerise. Daclin [42] a observé que le précipité formé à partir du chlorhydrate de cocaïne donnait les réactions des alcaloïdes et celles de l'acide cyanhydrique.

Barillé [43] prétend que la précipitation des alcaloïdes est entraînée par un principe spécial se développant dans l'eau de laurier-cerise à partir de l'aldéhyde benzoïque. Il n'a pas reconnu la présence d'acide cyanhydrique. Sur ce point Henrard [44] est du même avis et il soutient que si cette précipitation ne se produit pas avec certaines eaux de laurier-cerise, cela tient à leur teneur peu élevée en aldéhyde.

De Myttenaere [28] reconnaît le premier la présence de cuivre dans les précipités que donne le chlorhydrate de morphine dissous dans l'eau de laurier-cerise. Il considère ces précipités comme une combinaison d'alcaloïde, de cuivre et probablement d'aldéhyde benzoïque.

De Myttenaere démontre la présence de cuivre dans les eaux distillées de laurier-cerise ordinaires; c'est-à-dire préparées dans un alambic en cuivre. Les eaux distillées dans un appareil en verre donnent une solution limpide avec le chlorhydrate de morphine tandis qu'elles fournissent des précipités si elles ont été préalablement mises en contact avec de la tournure de cuivre. Le cuivre est donc nécessaire pour que la précipitation ait lieu.

Grelot [29] confirme sur ce point l'opinion de Myttenaere; cependant il ne trouve pas d'aldéhyde benzoïque dans le précipité, mais de l'acide cyanhydrique. Le précipité est donc formé d'alcaloïde, d'acide cyanhydrique et de cuivre.

Les propriétés réductrices de la morphine, entraînant son oxydation en pseudo-morphine, semblent avoir égaré parfois les recherches entreprises dans l'étude de cette question. Cette transformation de la morphine en pseudo-morphine s'ajoute à la précipitation, elle masque les réactions de la morphine et empêche de la caractériser.

Nous avons repris les expériences au moyen de solutions de chlorhydrate de cocaïne ou de sulfate de strychnine.

Après avoir vérifié, après de Myttenaere, que seules les eaux de laurier-cerise renfermant du cuivre fournissent des précipités avec ces sels, nous avons reconnu :

1° Qu'aucun principe spécial susceptible d'être contenu dans l'eau de laurier-cerise n'intervient dans la précipitation : une eau de laurier-cerise *artificielle*, obtenue en dissolvant dans de l'eau distillée en un appareil en Pyrex (par conséquent exempt de cuivre), de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque, ne donne pas de précipités avec les sels d'alcaloïdes; mais si elle a été mise en contact avec du cuivre, elle présente, comme l'eau de laurier-cerise officinale, un précipité en présence de ces sels.

2° Comme l'avait montré Grelot, une solution d'aldéhyde benzoïque ne donne aucun précipité, même si on l'a chargée de cuivre, soit à la suite d'un contact avec ce métal, soit par l'addition d'un de ses sels;

3° Une solution de cyanure alcalin additionnée de cuivre ne donne pas davantage de précipité avec le chlorhydrate de cocaïne, dont la base est légèrement soluble en milieu alcalin, à moins que le chlorhydrate de cocaïne soit introduit en quantité suffisante pour qu'un précipité de cocaïne apparaisse. C'est l'alcalinité des solutions de cyanures alcalins qui s'oppose à la précipitation. Mais si l'on neutralise exactement la solution de cyanure avant d'y dissoudre le chlorhydrate de cocaïne, on constate qu'il suffit de l'additionner d'une minime quantité de cuivre pour lui faire acquérir la propriété de précipiter le sel d'alcaloïde.

Si l'on songe que parmi les réactifs généraux des alcaloïdes, plusieurs doivent le pouvoir de précipiter ces bases à la présence d'une combinaison renfermant un métal engagé sous forme d'anion complexe plus ou moins stable : ion iodo-mercurique dans les réactifs de Tanret, de Mayer; iodo-bismuthique dans le réactif de Dragendorff, etc., il est légitime de supposer que les solutions d'acide cuprocyanhydrique partagent avec ces réactifs la propriété générale de donner des combinaisons alcaloïdes insolubles.

Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que les précipités alcaloïdiques formés en solution cupro-cyanhydrique présentent d'étroites analogies avec ceux que fournissent ces réactifs.

Comme les précipités d'iodomercurates obtenus par addition de réactif de Tanret à la solution d'un sel d'alcaloïde, ils sont solubilisés par chauffage et se reforment par refroidissement. De même, encore, l'addition d'alcali les décompose.

Si l'alcaloïde est faiblement soluble en milieu alcalin, cette décomposition peut se traduire par une dissolution complète du précipité. Ceci explique le rôle de l'eau de chaux qu'il suffit, comme l'a indiqué Daclin [42], d'ajouter goutte à goutte à une solution trouble de chlorhydrate de cocaïne dans l'eau de laurier-cerise pour rendre cette solution limpide. L'alcaloïde, mis en liberté, peut être enlevé au moyen d'un dissolvant : éther, chloroforme, etc.

Les précipités que laissent déposer les solutions de sels d'alcaloïdes dans l'eau de laurier-cerise seraient donc des cupro-cyanhydrates d'alcaloïdes, autrement dit des combinaisons résultant de l'association sous forme de cyanures du cuivre (à l'état de cuivre-I) et de l'alcaloïde.

Il est facile d'en faire la vérification par l'analyse des précipités envisagés.

Nous l'avons effectuée sur le dépôt fourni par une solution à 2 p. 100 de chlorhydrate de cocaïne dans de l'eau de laurier-cerise officinale. Ce dépôt est d'abord isolé par centrifugation et lavé à plusieurs reprises avec de l'eau distillée exempte de cuivre.

Nous y avons décelé l'acide cyanhydrique et le cuivre de la même manière que dans le précipité de cyanure de cuivre-I obtenu par addition d'une légère acidité à de l'eau de laurier-cerise officinale.

Le cuivre y apparaît également à l'état de cuivre-I; délayé dans de l'eau ammoniacale, le précipité bleuit à l'air en s'oxydant. Il réduit le réactif sulfo-azoto-molybdique qu'il colore intensément en bleu.

Quant à la cocaïne, il a suffi, pour la caractériser dans le précipité, de l'en séparer par une ou deux gouttes de lessive d'hydroxyde de sodium, d'étendre avec quelques centimètres cubes d'eau distillée et d'agiter le mélange avec un peu d'éther. La solution éthérée, décantée et évaporée a laissé un résidu donnant les réactions générales des alcaloïdes et à partir duquel nous avons pu obtenir des cristaux de permanganate de cocaïne.

Le précipité formé dans les solutions renfermait donc bien les éléments d'un cupro-cyanhydrate de cocaïne. On peut se rendre compte que la précipitation de cette combinaison est incomplète et n'entraîne pas la totalité du cuivre contenu dans l'eau de laurier-cerise. En effet, on trouve encore du cuivre dans le liquide clair séparé du dépôt, et si l'on redissout du chlorhydrate de cocaïne, il ne se forme plus de précipité. Cette limite à la précipitation du cuivre par l'alcaloïde tient vraisemblablement à la faible solubilité du cupro-cyanhydrate.

L'analyse des précipités obtenus à partir de différents sels d'alcaloïdes, ainsi qu'avec des substances se rapprochant des alcaloïdes par leur manière de se comporter à l'égard des réactifs généraux de ces derniers conduit à une conclusion identique :

Une solution d'antipyrine dans l'eau de laurier-cerise officinale reste limpide, mais il suffit de l'aciduler très faiblement pour qu'il apparaisse un précipité soluble à chaud, réapparaissant par refroidissement, et dans lequel l'acide cyanhydrique, le cuivre et l'antipyrine peuvent être mis en évidence.

Il en est de même avec le pyramidon. Avec cette substance on constate en outre que, si l'on chauffe la solution, celle-ci, après être devenue limpide, se colore en bleu violacé. Le cuivre joue ici le rôle de catalyseur oxydant vis-à-vis du pyramidon.

La novocaïne, la stovaïne, qui, avec le réactif de Tanret, donnent des iodo-mercurates insolubles, ne sont pas précipitées par l'eau de laurier-cerise. Ceci tient vraisemblablement à la solubilité de leur cupro-cyanhydrate.

Par contre, la caféine, qui ne précipite pas par le réactif de Tanret, donne en solution dans l'eau de laurier-cerise un précipité cristallin résultant de la combinaison de la base avec le cuivre et l'acide cyanhydrique. Après traitement de ce précipité par une ou deux gouttes de lessive d'hydroxyde de sodium, on agite le résidu avec un peu de chloroforme et on sèche le liquide chloroformique en l'agitant fortement avec une pincée de gomme adragante. La solution, décantée et évaporée, laisse un résidu qu'il est facile d'identifier avec la caféine.

En résumé, l'acide cupro-cyanhydrique (forme sous laquelle se trouve solubilisé le cuivre dans l'eau distillée de laurier-cerise) qui, par addition d'un acide, abandonne du cyanure de cuivre-I insoluble, donne également avec les sels alcaloïdiques et certaines substances voisines des alcaloïdes, des précipités cristallisés ayant la composition de cupro-cyanhydrates des bases envisagées.

Rôle stabilisateur du cuivre dans l'eau distillée de laurier-cerise.

On pourrait éviter les incompatibilités qui précèdent en faisant usage d'eau de laurier-cerise exempte de cuivre; mais l'étude de produits privés de cuivre nous a conduit à constater que la présence du métal était nécessaire à la stabilité du médicament.

Nous avons observé que les eaux de laurier-cerise préparées dans des appareils distillatoires en verre ou les eaux commerciales distillées à nouveau dans ces appareils, ne conservaient pas longtemps leur limpidité. Au bout d'un temps variable suivant la température, elles prennent une opalescence : le trouble se produit au bout de deux ou trois jours en été, quinze à vingt en hiver. Plusieurs expérimentateurs, notamment de Myttenaere et Grelot, Morvillez et Mlle Defossez, ont étudié l'incompatibilité des sels d'alcaloïdes avec l'eau

de laurier-cerise ou les propriétés de cet hydrolat. Ils se sont servis d'appareils distillatoires en verre, soit pour préparer l'hydrolat à partir de feuilles de laurier-cerise, soit pour redistiller le produit officinal et le priver des substances fixes qu'il contenait. Ils ne paraissent pas avoir observé de phénomène.

Au bout d'un certain temps, l'opalescence se résout en un dépôt, d'abord blanchâtre, surmonté d'un liquide trouble, à la surface, une substance jaune, qui ne se dépose que très lentement.

Ni l'air ni la lumière n'influencent ce phénomène : on ne constate aucune différence sur des échantillons identiques conservés dans des flacons pleins ou à demi remplis, exposés à la lumière ou à l'obscurité.

Ainsi les eaux de laurier-cerise distillées dans un appareil en verre s'opposent par leur instabilité aux produits officinaux préparés dans des alambics métalliques, et toujours chargés de petites quantités de cuivre. Aussi peut-on se demander si ce n'est pas à la présence de ce métal que l'eau de laurier-cerise officinale doit de conserver sa limpidité.

Pour répondre à cette question, nous avons redistillé deux litres d'eau de laurier-cerise officinale dans un appareil en Pyrex et réparti le produit de la distillation en deux parties égales. L'une d'elles a été mise en contact pendant vingt-quatre heures avec 5 grammes de tournure de cuivre; au bout de ce temps, la quantité de métal dissous était de 18 milligrammes par litre, concentration généralement dépassée dans les eaux de laurier-cerise, qui renferment 20 à 30 milligrammes de cuivre.

Les deux liquides ont été ensuite abandonnés en flacons bouchés dans des conditions identiques.

Au bout de quelques jours, seul le distillat dépourvu de cuivre s'est troublé, tandis que six mois après avoir subi le contact du cuivre le second avait conservé sa limpidité.

Le cuivre aurait donc un rôle stabilisateur, puisqu'un distillat ne renfermant que les principes volatils se trouble,

tandis qu'une petite quantité de cuivre suffit pour assurer sa stabilité.

D'autre part, nous avons observé que l'apparition du trouble ou du dépôt était plus rapide en milieu alcalin. Des échantillons identiques se conservent moins longtemps dans des verres ordinaires que dans du verre Pyrex.

Pour cette étude nous avons effectué des essais systématiques portant chacun sur 100 cc. du produit de la distillation, dans un appareil Pyrex, d'une eau de laurier-cerise préparée dans un alambic métallique. Les divers échantillons ont été versés et conservés dans des fioles de 250 cc.

a) Pour apprécier le rôle de l'alcalinité cédée par le verre, des échantillons ont été répartis dans des fioles en verre ordinaire, d'autres dans des fioles en Pyrex, verre très peu alcalin.

Dans ces dernières, l'altération apparaît beaucoup plus lentement que dans les fioles en verre ordinaire. Au bout de trois jours, nous y avons constaté une très faible opalescence, alors que dans le verre ordinaire le trouble était manifeste dès le lendemain et s'était fortement accentué les jours suivants.

L'intensité du trouble est donc en rapport avec l'alcalinité du verre des flacons.

D'ailleurs, nous avons constaté que l'addition de 0 cc. 1 de solution décimale d'acide sulfurique, destinée à neutraliser cette alcalinité, suffit, même dans les flacons en verre ordinaire, à empêcher l'altération du liquide.

b) Des échantillons de 100 cc. du même distillat, également placés dans des fioles de 250 cc., ont reçu de 1 à 10 cc. de solution décimale d'hydroxyde ou de carbonate de sodium. Tous ont subi une altération rapide : le trouble est apparu d'autant plus vite et avec une intensité d'autant plus accentuée que l'alcalinité introduite était plus élevée.

L'hydroxyde de sodium exerce une influence beaucoup plus marquée que le carbonate. Ainsi il suffit de 2 cc. de solution décimale dans 100 cc. de liquide pour que le trouble commence, au bout de deux jours, à se rassembler en dépôt, tandis qu'au bout de ce temps, avec 10 cc. de solution carbonatée

N/10, on observe seulement un trouble, mais pas de précipité.

Le contact de tournure de cuivre avec des échantillons additionnés des mêmes doses d'alcalis empêche l'altération de se produire.

c) Des expériences ont été faites en remplaçant l'hydroxyde et le carbonate de sodium par du borate de sodium, de l'arrhéнал, sels qui possèdent une réaction alcaline. Ces sels ont été introduits aux mêmes concentrations, soit 1 à 10 cc. de solutions décimales. Les mêmes résultats ont été enregistrés. Les distillats sans cuivre se troublent, tandis que la limpidité persiste en présence du métal.

d) Des essais effectués dans les mêmes conditions ont montré qu'une eau de laurier-cerise *artificielle* (obtenue par dissolution des deux constituants volatils de l'eau de laurier-cerise dans de l'eau distillée exempte de cuivre) se comporte de la même façon, lorsqu'on l'additionne de substances alcalines, qu'une eau de laurier-cerise distillée dans un appareil en Pyrex. Par contre, en l'absence d'acide cyanhydrique, les solutions d'aldéhyde benzoïque ne subissent aucune modification.

Cette expérience montre bien que l'altération étudiée dépend de la présence simultanée de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque.

Nous avons essayé de rechercher ces deux substances dans les dépôts fournis par les eaux de laurier-cerise altérées.

Ces dépôts, amorphes, sont solubles dans l'alcool bouillant et dans l'éther, qu'ils colorent en jaune. Cette coloration s'accroît par la chaleur; elle devient jaune rougeâtre par ébullition prolongée de la solution alcoolique.

Par évaporation, on obtient comme résidu une substance résineuse à odeur aromatique, ne présentant aucune des réactions de l'acide cyanhydrique; elle fournit des dérivés nitrés aromatiques et paraît résulter d'une transformation de l'aldéhyde benzoïque.

L'altération observée se produirait donc aux dépens de cet aldéhyde, qui serait converti en produits de condensation insolubles.

La nécessité d'une légère alcalinité du mélange d'aldéhyde benzoïque et d'acide cyanhydrique nous a conduit à rapprocher ce phénomène de la préparation de la benzoïne.

La benzoïnation des aldéhydes aromatiques s'effectue par condensation de deux molécules des aldéhydes sous l'influence catalytique des cyanures alcalins.

Ainsi on obtient la benzoïne en faisant bouillir au réfrigérant ascendant un mélange hydroalcoolique d'aldéhyde benzoïque et de cyanure de potassium :



Le cyanure n'intervient qu'à titre de catalyseur, et l'étude de cette condensation a permis d'assigner spécialement aux ions CN le rôle catalytique [43].

En effet, l'acide cyanhydrique libre, vu sa faible dissociation, ne renferme pas pour ainsi dire d'ions CN et ne peut remplacer les cyanures alcalins. D'autre part Zincke [46] a montré que l'addition de cyanures complexes tels que le cyanure de mercure au cyanure de potassium annihilait son action catalytique, car ils diminuent la concentration en ions CN, sans doute parce qu'ils font passer ceux-ci à l'état d'ions cyano-mercuriques complexes.

Si l'on admet que l'altération des eaux de laurier-cerise sans cuivre résulte d'une condensation de l'aldéhyde benzoïque, il est vraisemblable que le produit de cette condensation soit de la benzoïne, puisque l'eau de laurier-cerise renferme de l'acide cyanhydrique en même temps que de l'aldéhyde benzoïque.

L'acide cyanhydrique est, il est vrai, insuffisamment ionisé pour servir d'agent à cette benzoïnation, mais l'addition d'alcali, même en faible quantité, ayant pour effet d'en transformer une partie en cyanure, fait apparaître dans la solution des ions CN et favorise la condensation. Or le verre des réipients dans lesquels est conservée l'eau de laurier-cerise cède à celle-ci un légère alcalinité, qui peut suffire à provoquer une transformation partielle de l'aldéhyde benzoïque en

benzoïne. On peut prévoir enfin que la présence de cuivre s'oppose à cette transformation : le cuivre qui se trouve, en effet, dans l'eau distillée de laurier-cerise officinale sous forme de complexe cupro-cyanhydrique rendrait inactifs les ions CN et empêcherait la catalyse.

Nous nous sommes efforcé de caractériser le précipité par des réactions chimiques : Il faut d'abord remarquer que la teinte jaune des solutions alcooliques du dépôt indique qu'il ne peut pas être constitué par de la benzoïne qui est incolore.

Nous avons déjà mentionné que cette teinte jaune s'accroît par un chauffage prolongé. Si l'on remarque d'autre part qu'au cours de l'altération qui donne naissance au dépôt c'est à la surface du liquide qu'on voit apparaître une substance jaune, alors que le trouble initial est incolore, on est porté à admettre que cette coloration jaune est l'indice d'une oxydation.

En supposant qu'à l'origine il se soit formé de la benzoïne, on aurait, en même temps que cette substance, la dioxycétone, qui lui correspond, c'est-à-dire le benzile, ou diphénylglyoxal, qui est jaune. :



L'oxydation poussée plus loin peut même faire apparaître l'acide benzilique qui se forme par migration moléculaire de ces derniers.



Pour la recherche de ces différents produits, le résidu d'évaporation de la solution alcoolique du dépôt a été chauffé avec une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium. Dans ces conditions, la benzoïne et le benzile produisent, en se transformant en benzilate de potassium, une coloration violette qui passe au rouge si l'on ajoute un excès d'acide sulfurique concentré.

La réaction colorée que donne le résidu examiné diffère de celle de la benzoïne et du benzile. La potasse alcoolique

fait apparaître une teinte rougeâtre, mêlée seulement de quelques stries violacées fugaces; enfin le mélange vire au vert foncé par addition d'acide sulfurique.

Si l'on s'en tient au résultat de cet essai, on voit que la présence de benzoïne et de ses dérivés reste douteuse.

Si ces substances existent dans les précipités examinés, leurs réactions colorées sont masquées par celles que donnent d'autres produits, vraisemblablement foncés, eux aussi, à partir de l'aldéhyde benzoïque.

Ainsi s'explique l'incompatibilité de l'eau de laurier-cerise avec diverses substances alcalines, incompatibilité signalée par M. Labat [47] pour l'arrhénal et attribuée par lui à une transformation de l'aldéhyde benzoïque.

On voit que l'eau de laurier-cerise exempte de cuivre diffère de l'eau de laurier-cerise ordinaire, préparée dans un alambic métallique, par sa façon de se comporter à l'égard d'acide. Tandis que l'addition d'acide trouble une eau de laurier-cerise renfermant du cuivre, elle stabilise au contraire une eau de laurier-cerise exempte de ce métal; la conservation de celle-ci est, par contre, compromise par une faible alcalinité et en particulier une alcalinité aidée par le verre.

CONCLUSIONS

Les méthodes de microdosage du cuivre que j'ai utilisées dans ce travail m'ont permis de caractériser et de doser cet élément dans les drogues et les médicaments galéniques qui en dérivent.

I. — Les résultats que j'ai obtenus pour les drogues que j'ai expérimentées sont du même ordre de grandeur que ceux qui ont déjà été signalés par divers auteurs. Les quantités de cuivre sont placées entre 4 et 18 milligrammes par kilogramme. Les procédés de recherche que j'ai employés ont l'avantage sur les méthodes antérieures de conduire à des déterminations précises à partir de faibles prises d'essai et par des techniques peu compliquées.

II. — Une certaine proportion du cuivre normalement contenu dans les drogues se dissout dans les liquides d'extractions aqueuse, ou alcoolique, opérées sur ces dernières.

C'est ainsi que j'ai pu caractériser le cuivre et le doser dans divers liquides de macération aqueuse.

III. — Dans les extraits dont la préparation comporte la concentration de liquides extractifs, concentration qui se fait communément dans un récipient en cuivre, on trouve de notables quantités de ce métal.

Les extraits de semences et de feuilles sont ceux pour lesquels j'ai obtenu les nombres les plus élevés: ils atteignent plusieurs décigrammes par kilogramme.

IV. — En présence du sucre, l'eau à la température de l'ébullition ne paraît pas se charger de cuivre. C'est ainsi

qu'un sirop simple préparé dans une bassine en cuivre avec de l'eau distillée exempte de ce métal n'en renferme pas de traces. Je me suis assuré que ce fait n'était pas dû à des réactions du cuivre résultant d'une combinaison avec le sucre, car si le sirop est préparé avec une eau distillée contenant du cuivre, la réaction de celui-ci se retrouve dans le sirop ainsi préparé.

De même le cuivre peut être décelé et dosé dans les sirops obtenus avec des colatures ou des digestés dont la préparation comporte l'emploi des ustensiles en cuivre.

V. — Les médicaments préparés par distillation dans un appareil en cuivre : hydrolats et alcoolats, renferment également du cuivre.

La dissolution de ce métal s'effectue pendant la condensation du liquide distillé dans le serpentin de l'alambic.

J'ai constaté une exception dans le cas de l'alcoolat de cochléaria dont les principes sulfurés, par suite d'une décomposition, forment sur les parois de l'appareil une couche de sulfure de cuivre qui protège le métal contre une attaque ultérieure.

La présence des principes volatils caractéristiques des eaux distillées aromatiques ne paraît pas modifier l'entraînement du cuivre par l'eau. La proportion de ce métal dans ces hydrolats est en effet du même ordre de grandeur que dans les eaux distillées : 0,23 à 1 milligramme par litre.

L'eau distillée de laurier-cerise se distingue des autres hydrolats par une teneur beaucoup plus élevée en cuivre pouvant atteindre 30 milligrammes par litre.

Ce médicament doit son action sur le cuivre à la présence d'acide cyanhydrique qui dissout le métal à l'état d'acide cuprocyanhydrique.

L'état du cuivre sous forme d'ion cuivreux confère à l'eau distillée de laurier-cerise des propriétés fortement réductrices, en particulier celle de réduire le réactif molybdique, ce qui permet une évaluation rapide de ce métal.

VI. — Les réactions d'incompatibilité de l'eau distillée et des autres médicaments renfermant du cuivre avec les substances oxydables sont marquées avec l'eau distillée de laurier-cerise.

J'ai étudié en particulier ces incompatibilités avec les sels alcaloïdiques et démontré que les précipités formés par des solutions de sels d'alcaloïdes dans l'eau distillée de laurier-cerise ont la composition de cuprocyanhydrates des bases envisagées.

Il résulte d'expériences exposées au cours de ce travail que l'eau distillée de laurier-cerise est incompatible avec les acides : une légère addition de ceux-ci donne un précipité blanc de cyanure de cuivre-I.

VII. — Enfin, d'une dernière série d'expériences faites sur les eaux distillées de laurier-cerise résulte que le cuivre contenu dans cet hydrolat est nécessaire à sa stabilité.

Une eau distillée de laurier-cerise exempte de ce métal ne conserve pas sa limpidité : il se produit un trouble dans la formation duquel l'alcalinité du verre exerce une influence catalytique. Il paraît s'agir d'une condensation de l'aldéhyde benzoïque dont l'un des premiers termes serait la benzoïne.

C'est la même réaction qui paraît avoir lieu lorsqu'on prépare avec l'eau distillée de laurier-cerise des solutions à partir de certaines substances alcalines : c'est le cas notamment des solutions d'arrhénal, de borate de sodium, de carbonate de sodium, etc...

VU, BON A IMPRIMER :

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

Le Président,
J. GOLSE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 13 juillet 1932.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. GUÉRITHAULT. — Thèse doctorat pharmacie de Paris, 1927.
2. MAQUENNE et DEMOUSSY. — *Bull. de la Soc. de chim. de France*, 1919 (4), **25**, p. 272.
3. MONTEQUI DIAZ DE PLAZA. — *Bull. de la Soc. de pharm. de Bordeaux*, 1923, **41**, p. 76.
4. LABAT. — *Gazette des sciences médicales de Bordeaux*, nov. 1908.
5. SPACU. — *Bull. soc. de Cluj*, 1, p. 284; **5**; 1922.
6. — *Bull. Soc. de Cluj*, 1, p. 352, **11**, 1922.
7. GOLSE. — *Bull. soc. pharm. de Bordeaux*, 1931, p. 247.
8. — *Bull. soc. pharm. de Bordeaux*, 1931, p. 270.
9. BERTRAND (G.). — *C. R. Ac. Sc.* 1923, 177, p. 997.
et *Bull. Soc. chim.*, **35**, 1924, p. 41.
10. SARZEAU. — *Bull. Sc. pharmacologique*, 1883.
11. GALIPPE. — *Journal de pharm. et de chim.* (5), 8, p. 441, 1883.
— *Journal de pharm. et de chim.* (5), 10 p. 493, 1894.
12. LEHMAN. — *Arch. f. hyg.*, 1895, **24**, p. 83; 1896, **217**, p. 1-17.
13. MAQUENNE et DEMOUSSY. — *Bull. Soc. chim.*, 27, p. 266, 1920;
C. R. Ac. sc., 152, p. 87, 1920.
14. ASTRUC et CAMBÉ. — *Traité de pharmacie galénique*, 1928,
p. 838.
15. FOURNEAU (E.). — *Préparation des médicaments organiques*,
p. 96-97.
16. SACCHARN et MAUZ. — *Journ. Soc. Chem.*, 2 jany. 1874.
17. JORISSON. — *Rapport III^e Congrès inter. de pharm.*, Leide,
3^e sect., p. 173-198.
18. PIONCHON. — *C. R. Ac. sc.*, **154**, p. 865, 1912.
19. THOMS. — *Journ. de pharm. et chim.*, 1891, **1**, p. 27.
20. BOURQUELOT (Em.) et BOUGAULT (J.). — *C. R. Soc. biol.* (10), **4**,
p. 498, 1897.

21. IMBERT et PILGRAIN. — *Bull. Soc. Chim.*, **35**, p. 60.
— *Bull. Soc. Chim.*, **36**, p. 1089.
22. POIROT. — *Journ. pharm. et chim.*, 1924, **2**, p. 293.
23. TIXIER (L.). — *Bull. Sc. pharm.*, **17**, 82, 1910.
24. ALOY et VALDIGUIE. — *Bull. Soc. chim.*, 4^e série, 1922, **31**,
p. 1176.
25. BACH. — *Chem. Centralblatt*, 1899, **128**, p. 363.
26. Mlle CALASSOU. — Thèse pharmacie, Toulouse, 1928.
27. CARPENTIER. — *Union pharmaceutique*, juin 1922.
28. DE MYTTENAERE. — *Bull. Acad. de méd. de Belgique*, p. 349,
1910.
29. GRELOT. — *Bull. des sciences pharm.*, p. 17, 1914.
30. GOLSE (J.) et HUGOT (J.). — *Journal de pharm. et de chim.*, 8^e s.,
26, p. 20, 1932.
31. PÉCKER. — *Journal de pharm. et de chim.* 7^e s., **25**, p. 424,
1922.
32. MORVILLEZ et Mlle DEFOSSEZ. — *Journal de pharm. et de chim.*,
8^e s., **5**, p. 97, 1927.
- 32 bis. GOLSE (J.) et HUGOT (J.). — *Bull. Soc. pharm. Br.*, 1932,
p. 22 et 32.
33. WARNECKE. — *Pharm. Leit.*, p. 5, 66, 81, 105, 1889.
34. SCHINDELMEISER. — *Pharm. Centr.*, p. 507, 1900.
35. KOTTAMAYER. — *Pharm. Post.*, p. 597, 1888.
36. MAISCH. — *Ann. Journ. Post.*, 1890.
37. PATROUILLARD. — *Journ. de pharm. et de chim.*, 5^e s., **24**,
p. 583, 1891.
38. DENNER. — *Pharm. Zeit.*, p. 273, 1888.
39. SALZER. — *Pharm. Zeit.*, p. 669, 1890.
40. LITTERSCHEID. — *Apoth. Zeit.*, p. 106, 1910.
41. ANDOUARD. — Nouveaux éléments de pharmacie, 5^e éd., p. 782.
42. DACLIN. — *Journ. de pharm. et chim.*, 6^e s., **5**, p. 572, 1897.
43. BARILLE. — *Journ. de pharm. et chim.*, 6^e s., **21**, p. 337, 1905.
44. HENRARD. — *Ann. de pharm.*, Louvain, déc. 1909.
45. Th. WEYL. — *Les méthodes de la chimie organique*, **2**, p. 369.
46. ZINCK. — *Beutchte d. Chim. Ges.*, 9, 1876, p. 1772.
47. LABAT. — *Bull. Soc. pharmacie de Bordeaux*, 1913, p. 63.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE PREMIER. — <i>Méthodes analytiques employées</i>	13
I. — Microdosage volumétrique du cuivre.....	14
II. — Microdosage colorimétrique du cuivre.....	18
III. — Recherche et dosage de très petites quantités de cuivre au moyen des molybdates.....	19
CHAPITRE II. — <i>Teintures, extraits et sirops</i>	22
I. — Teintures et extraits.....	22
Drogues.....	24
Teintures.....	24
Extraits pharmaceutiques.....	26
II. — Sirops.....	28
Sirop simple.....	28
Sirop de quinquina.....	29
Sirop de Baume de Tolu.....	29
CHAPITRE III. — <i>Médicaments préparés par distillation</i>	31
I. — Hydrolats.....	31
Eau distillée officinale.....	33
Eaux distillées aromatiques.....	35
a) Eaux distillées de cannelle, de fleur d'oranger, de rose, de menthe.....	36
b) Eau distillée de laurier-cerise.....	37
II. — L'alcool et les alcoolats.....	47
CHAPITRE IV. — <i>Rôle du cuivre dans la conservation, l'altération et les incompatibilités des médicaments</i>	49
Précipitation de l'eau distillée de laurier-cerise par les sels d'alkaloïdes.....	50
Rôle stabilisateur du cuivre dans l'eau distillée de laurier- cerise.....	55
CONCLUSIONS.....	62
BIBLIOGRAPHIE	65

